

HISTOPATHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DEN ZUSAMMENHANG
ZWISCHEN FIBRINEXSUDATION UND SYNOVIALPROLIFERATION
BEI DER PRIMÄR CHRONISCHEN POLYARTHRITIS

JOHANNES MICHAEL

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552619_0012

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der Bundeswehr in Mainz

Leiter : Professor Dr. med. H.G. Fassbender

Histopathologische Untersuchungen
über den Zusammenhang zwischen
Fibrinexsudation und Synovialproliferation
bei der primär chronischen Polyarthritits

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der
Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Johannes Michael
aus Offenbach am Main

1973

Fachbereichsdekan : Professor Dr. Wolf
Referent : Professor Dr. Fassbender
Korreferent : Professor Dr. Bredt

Mündliche Prüfung : 10. April 1974



Gesamtherstellung

do

DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLEN 1 · RUF 0 6132 / 57 11

Inhaltsverzeichnis

I. Der rheumatische Formenkreis

- Bedeutung der Rheumakrankheiten -
- Entwicklung des Rheumabegriffs -
- Einteilung der Rheumakrankheiten -

II. Die primär chronische Polyarthritide

- Definition -
- Klinisches Erscheinungsbild -
- Diagnostische Kriterien -
- Ätiologie und Pathogenese -
- Die Synovialmembran -
- Beurteilung und Klassifikation
pathologisch veränderten Synovialgewebes -

III. Zusammenhang zwischen Fibrinexsudation und Synovialproliferation

- Fragestellung -
- Material und Methode -
- Ergebnisse -
- Diskussion -
- Zusammenfassung -

IV. Literaturangabe

I. Der rheumatische Formenkreis

Bedeutung der Rheumakrankheiten

Der Begriff des Rheumatismus umfasst eine Vielzahl von Erkrankungen, die die Gelenke und die sie umgebenden Weichteile befallen. Er steht für das Symptom ziehender, mit Steifigkeit und Deformierungen verbundener Schmerzen in Gelenk, partikulärem Gewebe, Sehnen und Muskeln. (65)

Ihr häufiges Vorkommen und ihre weltweite Verbreitung verleihen den rheumatischen Erkrankungen erhebliche sozialmedizinische und ökonomische Bedeutung. Diese wird noch betont durch ihren größtenteils chronischen, therapeutisch oft nur schwer beeinflussbaren Verlauf, der verbunden ist mit Funktionseinschränkungen des gesamten Bewegungsapparates und durch die daraus resultierende zeitweilige oder gar dauernde Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit. (55,79)

Die hohen Morbiditätsquoten der rheumatischen Erkrankungen lassen sie eine dominierende Rolle unter den chronischen Krankheiten einnehmen.

In den Jahren 1957 - 1959 durchgeführte Untersuchungen in den USA ergaben, dass etwa 6% der Gesamtbevölkerung an rheumatischen Erkrankungen litten, wobei der Anteil der 75jährigen bei 30%, der der 15-25jährigen bei 0,2% lag. Bei 25% der Erkrankten hatte die Krankheit zu erheblichen, bei 10% aller Patienten zu schwersten, dauerhaften Funktionsverlusten des Bewegungsapparates geführt. (35)

Zahlreiche Statistiken weisen die rheumatischen Erkrankungen in den europäischen Ländern und den USA als Ursache zum vorzeitigen Ausscheiden aus dem Arbeitsleben bei 10-25% aller Frühpensionierungen aus. (7,47,79)

Entwicklung des Rheumabegriffs

Nun täuscht allerdings der Oberbegriff "rheumatische Erkrankungen" eine Krankheitseinheit vor, die im Grunde ätiologisch, pathogenetisch, klinisch-serologisch und auch pathologisch-anatomisch durch nichts begründet ist. (25) Der nur scheinbar einheitliche, in Wirklichkeit aber heterogene und komplexe Rheumabegriff variiert in Sinn und Gehalt entsprechend den Kriterien, die man zu seiner Definition heranzieht. Seine Vieldeutigkeit wird erst verständlich aus der Betrachtung der medizingeschichtlichen Entwicklung, die sich bis in die griechische Antike zurückverfolgen lässt. (57)

Die rheumatischen Erkrankungen selbst bestanden freilich schon vorher, sie gehören zu den ältesten bekannten Krankheiten überhaupt. An Skeletten aus prähistorischer Zeit, deren Alter bei etwa 500000 Jahren liegt, an ägyptischen Mumien aus der Zeit um 8000 v.Chr. und dem Fossil eines Platyrcarpus, eines schwimmenden Reptils, das vor etwa hundert Millionen Jahren lebte und als das wohl älteste bekannte Beispiel der multiplen Arthritis bei Vertebraten gelten darf, sind die Zeichen abgelaufener deformierender Gelenkerkrankungen erkennbar. (35,12)

Am Anfang steht der Rheumabegriff der Humoralpathologie, einer Lehre, die den vier humores = Körpersäfte (Blut, Schleim, gelbe und schwarze Galle) entscheidende Bedeutung für Leben und Krankheit zumißt. Ihre richtige Mischung = Eukrasie gewährleistet Gesundheit, ihre fehlerhafte Zusammensetzung oder Mischung = Dyskrasie bringt Krankheit. In den Schriften des Corpus hippocraticum, dem Hippokrates von Kos (460-377 v.Chr.) zugeschrieben, finden sich erstmals die Worte Rheuma = Fluss und Katarrhos = Heraußfluss; sie stehen gleichbedeutend füreinander.

Der Fluss der darin beschriebenen sieben Flüsse aus dem Gehirn durch den Nasenraum in den Körper stellt das allgemeine pathogenetische Prinzip dar. Der hippokratische Rheumabegriff umschreibt somit nicht eine besondere Krankheitsgruppe, sondern gibt vielmehr die damalige Vorstellung vom Wesen und von der Entstehung von Krankheiten überhaupt wieder. Die in unserem Sinne rheumatischen, das heißt an Gelenk, Sehne, Muskel und Nerv schmerzzerzeugenden Krankheiten sind damit nur am Rande einbezogen. Auch sie sind bekannt, werden beschrieben und entsprechend ihrer Lokalisation als Podagra, Omagra und Gonagra bezeichnet, keineswegs aber im Zusammenhang mit den "Flüssen" besonders hervorgehoben. (12,43,55,56,57)

In ihren wesentlichen Teilen bleibt diese Lehre bis in das 16. Jahrhundert bestehen. Erst die im Verlauf von Renaissance und Humanismus sich entwickelnden naturwissenschaftlichen Denkansätze führen zu einem neuen Rheumabegriff. Man begnügt sich nicht mehr mit der als zu allgemein gefasst empfundenen Lehre von den "Flüssen",

sondern fordert eine "materia peccans", einen bestimmten Stoff, der dahinfließt und die Gewebe krank macht. (43)

Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1494-1541), genannt Paracelsus, prägt im Rahmen einer Theorie, die sich vornehmlich auf die Gicht bezieht, den Begriff " Tartarus ", ein schleimiges Wesen, das brennt wie höllisches Feuer (43), und versteht dieses als krank machendes Agens. Hier wird erstmals die Ursache der Krankheit mit einer chemischen Definition umschrieben.

François Baillou (1538-1616), genannt Ballonius, liefert eine klinisch-symptomatische Definition der rheumatischen Erkrankungen; er versteht darunter alle jene Krankheiten, die mit ziehenden Schmerzen des Stütz- und Bewegungsapparates einhergehen. Diese Begriffsbestimmung hat bis heute Gültigkeit behalten.

Thomas Sydenham (1624-1689) erkennt die Gicht als selbständiges Leiden und stellt sie den rheumatischen Erkrankungen gegenüber.

Ein erster bewußt ätiologischer Rheumabegriff kommt im Verlauf des 18. Jahrhunderts auf. Rheumatisch bedeutet: durch Erkältung entstanden, wie zu jener Zeit die Erkältung für eine Reihe verschiedener Erkrankungen als auslösender Faktor in Anspruch genommen wird.

Bouillard (1796-1881) erweitert den Krankheitsbegriff, indem er die rheumatische Herzklappenentzündung als wesentliches Symptom hinzunimmt und auf die häufige Beteiligung seröser Häute hinweist.

Im Zuge der Fortentwicklung pathologisch-anatomischer Betrachtungsweisen unterscheiden Virchow und Volkmann die beiden Grundtypen der rheumatischen Schädigung, die chronisch-entzündliche und die degenerative Form.

Für das Verständnis der Phänomenologie der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wird im Laufe des 19. Jahrhunderts das Aufkommen neuerer Untersuchungsmethoden, das Zusammenwirken der neuerschlossenen Disziplinen der Mikrobiologie-Bakteriologie, der Histopathologie und in jüngerer Zeit auch der Immunbiologie-Serologie von erheblicher Bedeutung. Durch eine genaue Analyse der Krankheitsbegriffe versucht man, eine Ordnung zu gewinnen, die sich hauptsächlich auf die Erkenntnisse der Bakteriologie zu stützen hat. Es wird ein auslösendes bakterielles Agens, ein spezifischer Rheumaerreger postuliert.

Ludwig Aschoff (1866-1942) und P. Geipel weisen unabhängig voneinander beim "akuten Gelenkrheumatismus" histologisch charakteristische Knötchen (noduli rheumatici) nach. Sie werden verstanden als morphologischer Ausdruck einer Infektion mit spezifischem Erreger. Als weitere histopathologische Veränderung beschreibt K l i n g e Quellungsprozesse im Bereich der Bindegewebsfasern mit hyalin-fibrinoider Umwandlung und nachfolgender Vernarbung; er fasst diese auf als exsudative Prozesse und bezeichnet sie als "rheumatisches Frühinfiltrat", wobei er jedoch den rheumatischen Gewebsschaden als Ausdruck einer hyperergischen Reaktion eines sensibilisierten Organismus auf ein unspezifisches Agens deutet. (57)

Mit der Veröffentlichung der Ergebnisse therapeutischer Auswirkungen der Steroidhormone (Hench, Kendall, Polley, Slocumb, 1949) tritt die Abhängigkeit des Krankheitsbildes von humoral-endokrinen Vorgängen stärker in den Vordergrund. Dazu kommen die Theorien von neuralpathologischen Mechanismen (Lichtwitz 1936, Speransky 1943), die den Schwerpunkt des Krankheitsgeschehens vom exogenen ätiologischen Moment, dem sie nur die Rolle eines auslösenden Faktors zumessen, auf den endogenen Reaktionsablauf innerhalb des Organismus verlagern. Der äussere Reiz bringt dabei eine vorbestehende neurale Reaktionskette in Gang oder unterhält den einmal gebahnten Reflex. (57)

S e l y e entwickelt die Theorie vom Adaptionssyndrom als allgemein pathogenetischem Prinzip. Sie gründet auf der Annahme einer allgemeinen Abwehrreaktion des Körpers gegenüber verschiedenen, als " stress " bezeichneten Schädigungen; eine solche Abwehrreaktion soll auch bei der Entstehung der rheumatischen Erkrankungen eine Rolle spielen. (12,43,55,57)

Einteilung der Rheumakrankheiten

Keine dieser Theorien reicht jedoch, für sich allein genommen, zu einer durchgehend anwendbaren Klassifizierung der rheumatischen Erkrankungen aus.

Der Rheumabegriff entzieht sich, solange die Ursachen

der meisten Krankheitsbilder letztthin unbekannt sind und selbst bei bekannter Ätiologie die Pathogenese häufig unklar bleibt, weiterhin einer allgemeingültigen, wissenschaftlichen Definition.

So lassen sich bei den rheumatischen Erkrankungen akute und chronische Formen schwerlich gegeneinander abgrenzen, weil nahezu jede akut beginnende Erkrankung in ein subakutes oder chronisches Stadium übergehen kann, wie umgekehrt auch die chronischen Erkrankungen in vielen Fällen akut beginnen oder aber mit akut einsetzenden Exacerbationen einhergehen. (35)

Im Schrifttum finden sich zahlreiche Einteilungsvorschläge. Sie vereinigen theoretische Erkenntnisse, klinische Erfahrungen und rein symptomgebundenes Denken und berücksichtigen dabei notgedrungen mehr die Symptome und die Lokalisation als die Eigenart des zugrunde liegenden Prozesses.

Gewisse Einteilungsgrundlagen sind ihnen allen gemeinsam. Grundsätzlich werden drei Formen unterschieden:

der entzündliche Gelenkrheumatismus,
der degenerative Gelenkrheumatismus und
der extraartikuläre oder Weichteilrheumatismus.

Ersterem werden das rheumatische Fieber, die primär chronische Polyarthrititis (PCP) und die Spondylarthrititis ankylopoetica zugerechnet.

Die zweite Form umfasst die Arthrosen. Die ihnen zugrunde liegenden degenerativen Veränderungen beruhen im wesentlichen auf der begrenzten Regenerationsfähigkeit des Knorpels.

Die rheumatischen Erkrankungen der Muskeln, Sehnen, Fascien, Schleimbeutel und Nerven sowie des subakutanen und periartikulären Bindegewebes werden als Weichteilrheumatismus bezeichnet.

Eine in neuerer Zeit zum Rheumatismus gezählte Gruppe sind die pararheumatischen Erkrankungen, meist als Kollagenosen klassifiziert. Sie gehen vielfach mit milden Arthritiden einher, und es gibt zwischen dem dieser Gruppe zugehörigen Lupus erythematosus und der primär chronischen Polyarthrititis gewisse Übergänge. (35,61,66)

Bezüglich der mannigfaltigen Sonderformen ist die Einteilung unvollständig und lässt sich beliebig erweitern. Die Grenzen des "Rheumatischen" bleiben fließend.

II. Die primär chronische Polyarthrit

Definition

Die primär chronische Polyarthrit (PCP), im Englischen "Rheumatoid Arthritis", im Französischen "Polyarthrite chronique évolutive" genannt, ist eine chronisch-entzündliche progrediente Systemerkrankung des mesodermalen Gewebes.

Die Angaben zur Morbidität schwanken zwischen 0,5% und 3% der Gesamtbevölkerung. Die PCP befällt Frauen drei- bis viermal häufiger als Männer. Sie tritt besonders vom dritten Lebensjahrzehnt an in Erscheinung mit deutlicher Erkrankungshäufung zwischen dem 35. und dem 40. Lebensjahr bei Männern und zwischen dem 45. und dem 50. Lebensjahr bei Frauen. Erkrankungen im Kindesalter sind selten. (7,11,15,32,37,41,47,53,54,55,59,61,65,75)

Die PCP zeigt keine Prädisposition bezüglich der Rasse und des anthropomorphen Typs; sie soll aber in gemäßigten Klimazonen häufiger auftreten. Umfassendere Untersuchungen hierzu fehlen jedoch. (59)

Klinisches Erscheinungsbild

In der Mehrzahl der Fälle beginnt die PCP als allmählicher, schleichender Prozess. Sie befällt zunächst die kleinen Gelenke - Fingergrundgelenk, Fingermittelgelenk, Handgelenk, Zehengelenk, Sprunggelenk - zumeist symmetrisch und greift auf die grösseren Gelenke und

die benachbarten Teile des Binde- und Stützgewebes oft erst nach jahrelangem Bestehen über. Das kann zu einem beinahe ubiquitären Befall der mesodermalen Gewebe mit entzündlichen Läsionen führen, unter Einbeziehung der mesothelialen Leibeshöhlen.

Es kommt zu Gelenkdeformationen, anfangs als Schwellung, später als fibröse, knorpelige und knöcherne Versteifung (Ankylose), sowie zu Fehlstellungen mit mehr oder weniger weitgehender lokomotorischer Funktionsbehinderung, die das Krankheitsbild insgesamt charakterisieren. (55)

Neben dem schleichend progredienten gibt es den schubweisen Verlauf mit scheinbaren Stillständen und Remissionen zwischen den einzelnen Schüben. Zuweilen beginnt auch die Krankheit mit einem akuten Schub - in etwa 20% aller Fälle - und geht dann in die chronisch-progrediente Verlaufsform über. Während der Schübe kommt es zu den irreparablen Schädigungen an den Gelenken. Ihre Zeitdauer bestimmt deren Schweregrad und die daraus resultierenden Funktionseinschränkungen. (11,47,59,61)

Ausser den typischen Gelenkdeformitäten kommt es bei 20 bis 30% aller Patienten zur Bildung multipler Rheumaknötchen (Rheumatismus nodosus). Dabei entstehen nuss- bis walnussgrosse subkutane Knoten von fester Konsistenz, die zumeist mit ihrer Unterlage, der äusseren fibrösen Schicht, der Gelenkkapsel und dem Periost, verwachsen sind.

Sie finden sich vor allem gelenknahe über Knochenvorsprüngen auf der Streckseite des Ellbogens, am

Unterarm und solchen Stellen, die einem Druck oder einer Traumatisation besonders ausgesetzt sind. (8,11,29,61,73)

Ihr morphologisches Bild ist bestimmt durch eine zentrale Gewebsektrose mit einem palisadenförmig angeordneten Randwall aus länglichen, grosskernigen Bindegewebszellen.

Ihrem Entstehen liegen primär-nekrotisierende PCP-spezifische Prozesse zugrunde, die auf immunologischen Vorgängen beruhen. (18,31,24)

Viscerale Prozesse stehen bei der PCP im Hintergrund. Es finden sich verschiedentlich pathologisch-anatomische Veränderungen, die aber klinisch kaum in Erscheinung treten.

In seltenen Fällen kommt es zur entzündlichen Beteiligung des Herzens, des Auges und der Gefäße.

Perikarditis, Myokarditis und rheumatische Klappenveränderungen werden klinisch in etwa 5% aller Fälle diagnostiziert; von Pathologen wird die Herzbeteiligung bei der PCP auf 15 bis 40% geschätzt. (11,29,47,59)

Die Angaben über das Auftreten von Uveitis, Skleritis, Episkleritis und Keratokonjunktivitis schwanken zwischen 1% und 20% aller Fälle. (11,47,59,81)

Die Entzündungserscheinungen an den Gefäßen variieren von Vaskulitiden, die nur kleinste Enderterienäste befallen, bis hin zur diffusen rheumatischen Arteriitis,

deren klinisches Bild dem der Polyarteriitis nodosa entspricht. In ihrer schwersten Ausprägung, vornehmlich durch eine diffuse, nekrotisierende Arteriitis gekennzeichnet, kann sie Ulcera, Gangräne, Neuropathien, intestinale Perforationen und Nierenparenchymschädigungen nach sich ziehen. Bei Vorliegen dieser Komplikation wird das Krankheitsbild als "maligne PCP" bezeichnet. (29,37,47,59,69)

Selten sind ebenso Nieren- und Leberparenchymschädigungen infolge einer PCP- bedingten Amyloidose, sklerosierende Prozesse im Interstitium der Lunge, generalisierte Lymphadenopathien und Milzvergrößerung. (11,47,59)

Diagnostische Kriterien

Bei der PCP liegen die Laborbefunde einer chronisch-entzündlichen Erkrankung vor. Es gibt keinen PCP - spezifischen Labortest. Dennoch lassen sich anhand bestimmter Konstellationen von Laborbefunden eine Diagnose erhärten und therapeutische Massnahmen begründen.

Die Blutsenkung ist in der überwiegenden Anzahl der Fälle stark erhöht. Das ist auf die erhebliche Vermehrung von Fibrinogen, Alpha- 2 und Gamma-globulinen zurückzuführen. Die Albumine sind im allgemeinen erniedrigt. Während des akut-entzündlichen Prozesses steigt die Höhe des C- reaktiven Proteins.

Eine ständige Begleiterscheinung der PCP ist eine mehr oder weniger ausgeprägte normo-bis hypochrome, normozytäre Anämie; das Serumeisen ist vielfach stark herabgesetzt.

Die Leukozytenzahl ist in den meisten Fällen normal oder nur leicht erhöht. Werte über 14 000 sollten an andere auslösende Faktoren denken lassen. Leukopenie ist selten und nur bei der chronischen Verlaufsform der Krankheit anzutreffen.

Von besonderer Bedeutung bei den immunologischen Befunden ist der Nachweis von Rheumafaktoren. Er wird gewöhnlich durch Agglutinationsreaktionen geführt. Am gebräuchlichsten sind der Waaler- Rose Test und der Latex- Fixationstest.

Lymphozyten von PCP- Kranken zeigen eine im Durchschnitt 4- fach gesteigerte Transformationsrate im Vergleich zu Lymphozyten von Patienten mit Gelenkleiden infektiös-entzündlicher oder degenerativer Art. Der Lymphozytentransformationstest liefert auch dann positive Resultate, wenn der Rheumafaktor nicht nachweisbar ist. (11,39,59,64,68,78,80,82)

Eine sichere Prognose lässt sich für die PCP kaum erstellen. Der Nachweis von Rheumafaktoren im Serum, früher Beginn und lange Verlaufsduer der Krankheit sind Anhaltspunkte für eine ungünstige Prognose.

Es kommt jedoch auch zu Exacerbationen des Krankheitsbildes ebenso wie zu Spontanremissionen, ohne dass diesen Vorgängen ein erkennbarer Rythmus oder Anlass zugrunde läge. (59,61)

Als Anhaltspunkte für die Diagnose " PCP " hat die American Rheumatism Association die folgenden Kriterien zusammengestellt:

1. Morgensteifigkeit der Gelenke.
2. Bewegungs- und Druckschmerz in mindestens einem Gelenk.
3. Schwellung in mindestens einem Gelenk. Es darf nicht nur eine Knochenaufreibung vorliegen, sondern auch eine Weichteilverdickung oder ein Erguß.
4. Schwellung wenigstens eines weiteren Gelenkes. Ein symptomfreies Intervall zwischen den befallenen Gelenken darf drei Monate nicht überschreiten.
5. Symmetrische Schwellung von Gelenken, d.h. gleichzeitiger Befall der gleichen Gelenke auf beiden Körperseiten. Bei Mittel- und Grundgelenken ist auch eine unvollständige Symmetrie ausreichend. Eine symmetrische Endgelenkbeteiligung genügt für dieses Kriterium nicht.
6. Subcutane Knoten über Knochenvorsprüngen, auf der Streckseite in gelenknahen Regionen.
7. Für die PCP typische Röntgenveränderungen (vor allem gelenknahe Osteoporose, nicht nur degenerative Veränderungen). Dagegen schließen degenerative Gelenkveränderungen aber den Kranken von keiner Gruppe aus, die als PCP klassifiziert ist.

8. Positive Agglutinationsreaktionen zum Nachweis des Rheumafaktors durch irgendeine Methode, die in zwei unabhängigen Laboratorien nicht mehr als 5% falschpositive Ergebnisse bei Normalkontrollen ergibt.
9. Herabgesetzter Muzingehalt der Synovialflüssigkeit (dünnflüssig, evtl. mit Flockung oder wolkiger Trübung).
10. Charakteristische histologische Veränderungen in der Synovialmembran mit drei oder mehr der folgenden Befunde:
 - deutliche Hypertrophie der Zotten
 - Proliferation der oberflächlichen Synovialzellen, oft mit Palisadenformation
 - deutliche Infiltration mit chronisch entzündlichen Zellen (Lymphozyten oder Plasmazellen überwiegend)
 - Tendenz zur Bildung von lymphoiden Knötchen
 - Ablagerung von Fibrin, entweder an der Oberfläche oder im Interstitium .
11. Charakteristische histologische Veränderungen im subcutanen Knoten mit der typischen zentralen Zone der Zellnekrose, umgeben von proliferierten Bindegewebszellen und peripherer Fibrose und vorwiegend perivaskulären, chronisch entzündlichen Zellinfiltrationen .

Bei der Diagnose:

- "Klassische PCP" müssen sieben Kriterien erfüllt sein und die Gelenksymptome während mindestens sechs Wochen ununterbrochen bestehen.
- "Eindeutige PCP" müssen fünf Kriterien erfüllt sein und die Gelenksymptome inklusive Gelenkschwellung ununterbrochen mindestens sechs Wochen bestehen.
- "Wahrscheinliche PCP" müssen drei Kriterien erfüllt sein und die Dauer der Gelenksymptome muss mindestens vier Wochen betragen.
- "Mögliche PCP" müssen zwei der oben genannten Kriterien vorliegen (Morgensteifigkeit, Druck- oder Bewegungsschmerz, Gelenkschwellung, subcutane Knötchen, Erhöhung der BSG oder Nachweis von CRP), die Gelenksymptome müssen drei Wochen bestanden haben. (1)

Ätiologie und Pathogenese der PCP

Mit Ausnahme des rheumatischen Fiebers, bei dem die allein ursächliche oder mitursächliche Rolle hämolytischer Streptokokken als gesichert gelten darf, ist bei allen übrigen Krankheitsbildern des rheumatischen Formenkreises die ätiologische Deutung nach wie vor unsicher oder völlig unklar. (42)

So auch bei der PCP. Alle bislang durchgeführten intensiven Studien erbrachten keinen Nachweis dafür, dass sie hervorgerufen wird durch einen spezifischen Erreger, durch Ernährungs- oder Stoffwechselstörungen, fehlerhafte Regulierung der endokrinen Drüsensekretion, Fehlfunktion des autonomen Nervensystems oder durch somatische Reaktionen auf psychische Belastungen und Reize. Auch genetische Faktoren spielen offensichtlich bei ihrer Entstehung keine entscheidende Rolle. (11,61)

Es wurden viele Versuche unternommen, eine der PCP ähnliche Krankheit im Tierversuch zu erzeugen. Eine Vielzahl von Bakterien rufen Arthritis hervor, doch fehlen dem Krankheitsbild die klinischen und pathologischen Merkmale der PCP, besonders der sich selbst unterhaltende Mechanismus der synovialen Entzündung.

Hingegen gelang es, bei Mäusen durch Mycoplasma (PPLO = Pleuro - Pneumonia - Like Organismus) und bei Schweinen durch Erysipelothrix insidiosa eine PCP- ähnliche Krankheit hervorzurufen. Die Suche nach einem spezifischen Erreger konzentriert sich daher nunmehr auf Viren und Mycoplasma. (11,61,62,73)

Heute steht das immunologische Geschehen im Mittelpunkt des Interesses. Immer mehr spricht für die Bedeutung eines Immunmechanismus in der Pathogenese der PCP. Hinweise dafür sind klinisch Lymphknoten und Milzvergrößerung, histologisch die Ähnlichkeit des "fibrinoid" nekrotischen Materials in den subkutanen Knötchen mit Veränderungen bei akuten, allergischen Entzündungen.

Die Ähnlichkeit der Gefäßläsionen mit denen der Polyarteriitis nodosa und der experimentell hervorgerufenen Serumkrankheit, der stark erhöhte Gammaglobulinspiegel im Serum und die Antikörpereigenschaften serologischer Rheumafaktoren weisen in die gleiche Richtung.

Gegen die Hypothese vom Immunmechanismus sprechen jedoch eine Reihe von Tatsachen. PCP tritt auch auf bei Vorliegen einer Agammaglobulinämie und bei Patienten, in deren Serum sich der Rheumafaktor nicht nachweisen lässt - 30% aller Fälle - (42,61). Transfusionen von Seren mit hohen Rheumafaktortitern rufen bei gesunden menschlichen Empfängern keine PCP hervor. Rheumafaktoren lassen sich auch bei einer Vielzahl anderer Erkrankungen nachweisen (Hepatitis, Syphilis, Lepra, Kala Azar, Endokarditis lenta) sowie bei Zirrhose, Silikose, Boeck'schem Sarkoid und Neoplasmen (speziell Lymphoma). Auch ein Teil der älteren Bevölkerung weist Rheumafaktoren im Serum auf, ohne dass dafür ein besonderer Grund ersichtlich wäre. (11,28, 31,62,73,78)

Im Serum von Patienten mit PCP lassen sich Substanzen nachweisen, die möglicherweise mit normalen, sicher aber mit verformten, d.h. denaturierten und agglutinierten Gammaglobulinen vom Typ Ig G wie Antikörper reagieren. Diese Antigammaglobuline werden als Rheumafaktoren bezeichnet. Sie sind Makroglobuline mit einem Molekulargewicht von 1 Million und einer Sedimentationskonstanten von 19 S. Sie gehören zur Klasse der Ig M, die eine Reihe von Antikörpern enthält,

deren chemische, physikalische und antigene Eigenschaften sie teilen. Daneben gibt es auch Rheumafaktoren mit Ig G (7S- Gammaglobulin-) Eigenschaften; sie sind, zumindest quantitativ, weniger bedeutend.

Im Serum finden sich die Rheumafaktoren als Komplexe, die in der Ultrazentrifuge mit einer Konstanten von 22 S sedimentieren und in saurem Milieu dissoziieren in 19 S - Rheumafaktoren (Ig M) und 7 S - Gammaglobuline. Das lässt den Schluss zu, dass das gleichzeitige Auftreten der 19 S - Rheumafaktoren (Autoantikörper) und der 7 S - Gammaglobuline (Antigen) im Blut zu einer Antigen- Antikörperreaktion führt. (11,29, 39,61,77,78)

Die rheumatisch-entzündlich veränderte Synovialmembran weist neben anderen als charakteristische Veränderungen Ansammlungen von Lymphozyten, diffuse Plasmazellinfiltrate und gelegentlich auch Lymphfollikel mit Keimzentren auf. Die Tatsache, dass sich Keimzentren als Reaktion auf einen antigenen Stimulus entwickeln und Plasmazellen an der Bildung von Immunglobulinen beteiligt sind, lässt den Schluss zu, dass diese histologische Erscheinung der Synovialmembran das Resultat einer immunologischen Abwehrreaktion auf ein Antigen darstellt. (31)

Darüberhinaus konnte durch fluoreszenzserologische Untersuchungen nachgewiesen werden, dass die Rheumafaktoren, entsprechend den übrigen Antikörpern, im lymphatischen Gewebe gebildet werden, so in zahlreichen Zellen der Keimzentren von Lymphknoten und den darum-

gelagerten Plasmazellen, in den Lymphfollikeln und Plasmazellinfiltraten der Synovialmembran und den subkutanen Knötchen. (31,61,62,78)

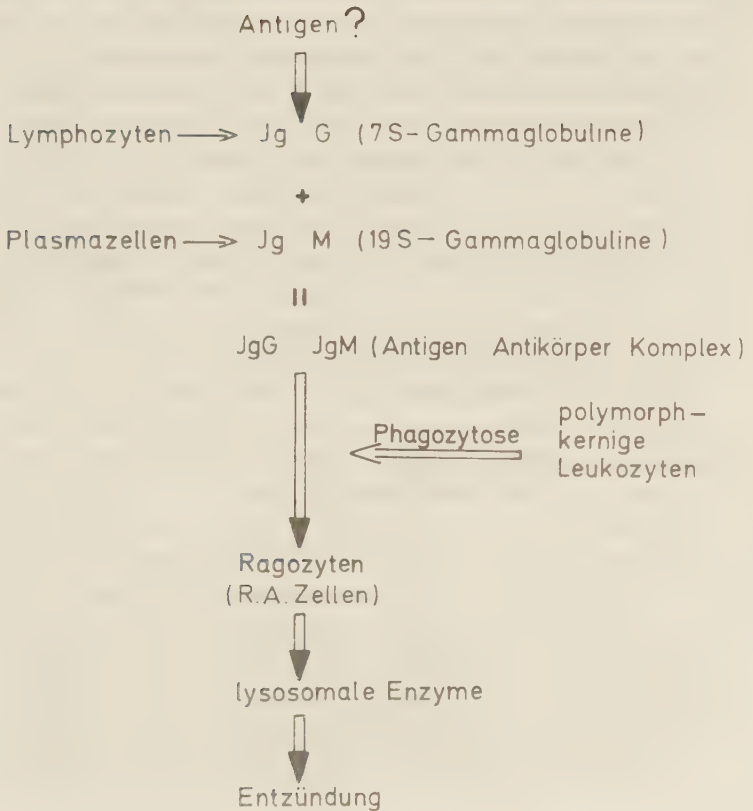
Die bisherigen Forschungen lassen erkennen, dass die Rheumafaktoren weniger mit intakten, als vielmehr mit verformten γ S - Gammaglobulinen reagieren. Welcherart die Veränderungen am Molekül sind und durch welche Faktoren sie bewirkt werden, ist bislang ungeklärt. Mikroorganismen werden ebenso in Betracht gezogen, wie auch die Möglichkeit, dass strukturell veränderte Bindegewebsbestandteile, wie beispielsweise Proteinpolysaccharide, in die immunologischen und entzündlichen Reaktionen eingehen können. (9,19,67,77)

Wenn Mikroorganismen eine Rolle spielen, dann könnte möglicherweise ihr spezifisches Antigen in den phagozytierten Immunkomplexen der Magozyten nachweisbar sein. Das gelang neueren Untersuchungen zufolge bei *Corynebacterium acnes* Antigen in 88% aller Fälle. (6)

Es wäre denkbar, dass PCP-Patienten nicht genügend Antikörper produzieren können, um das Antigen zu neutralisieren und die Bildung löslicher Immunkomplexe zu bewirken. Auch Fehlsteuerungen bei der Synthese und beim Abbau von Ig G (γ S - Gammaglobulinen) sind nicht auszuschließen.

Ein Synthesemechanismus mit abnormen Polypeptidketten wie auch ein katabolischer Mechanismus, der abnorme Ig G - Fragmente liefert, könnten ein verformtes Ig G Molekül zur Folge haben, das die Produktion von Antikörpern auslöst. (77)

Schematische Darstellung
der Immunpathogenese der PCP



Das vorstehende von Seidel (67) entlehnte, geringfügig abgewandelte Schema soll verdeutlichen, wie man sich die Immunpathogenese der PCP vorstellt:

Verformte γ -Gammaglobuline üben einen antigenetischen Reiz aus. Rheumafaktoren werden gebildet und Antigen - Antikörperkomplexe entstehen. Mononukleäre Phagozyten und hauptsächlich polymorphkernige Leukozyten - aufgrund chemotaktischer Einflüsse aus den Blutgefäßen der Synovialmembran in die Synovialflüssigkeit gelangt - phagozytieren die Komplexe. In den Leukozyten, nunmehr als Ragozyten oder R.A. Zellen bezeichnet, sind sie als intracytoplasmatische Einschlusskörper nachweisbar. Bei der Verschmelzung der phagozytierten Komplexe mit den Lysosomen der phagozytierenden Zellen werden Verdauungsenzyme freigesetzt, die die phagozytierende Zelle auflösen. Sie erscheinen in der Synovialflüssigkeit und greifen entweder das umgebende Gewebe direkt an oder bewirken die Freisetzung von Substanzen wie Kinin und bringen damit das entzündliche Geschehen in Gang.

Als Erklärung dafür, dass bei einer Anzahl von PCP - Patienten während der aktiven Phase der Krankheit keine Rheumafaktoren nachweisbar sind, könnte ein Überschuss an Antigen angenommen werden; klinisch Gesunde, bei denen sich Rheumafaktoren nachweisen lassen, könnten Antikörper bei einem lange zurückliegenden Reiz gebildet haben. (36,60,61,67,77)

Die Synovialmembran

Aufbau und Struktur der gesunden Synovialmembran

Die Grundstruktur des Gelenks ist einfach. Es besteht aus zwei oder mehr von zumeist von hyalinem Knorpel überzogenen, gelenkig verbundenen Knochenenden, die zusammengehalten werden durch die Gelenkkapsel- capsula articularis. An dieser lassen sich zwei Schichten unterscheiden: ein äusserer flexibler Mantel aus straffem, kollagenfaserigem Bindegewebe - membrana fibrosa - , zuweilen verstärkt durch Ligamente, Sehnen und Muskelfasern, und eine innere Schicht lockeren, zell- und blutgefässreichen faserigen Bindegewebes, die Synovialmembran - membrana synovialis - . Sie begrenzt die Kapsel zum Gelenkspalt hin.

Dieser ist mit einer kleinen Menge klarer, fast farbloser, fadenziehender Flüssigkeit, der Synovia (Gelenkschmiere) gefüllt. Bei der Synovia handelt es sich um ein Blutplasmadialysat, das zusätzlich noch etwa 1 - 2% von den Deckzellen ausgeschiedene, polymerisierte Hyaluronsäure enthält, was ihre Viskosität erklärt. Sie vermindert die Gelenkreibung und vermittelt den Stoffwechsel des Gelenkknorpels und der Zwischenwirbelscheiben. (8,14,30,40)

Der Terminus Synovia wurde eingeführt von Paracelsus, der damit verschiedene Körperflüssigkeiten belegte. Heute ist er beschränkt auf Flüssigkeiten bestimmter Gelenke, die daher auch Synovialgelenke- iuncturae synoviales - genannt werden.

Die Synovialmembran besteht aus einem lockeren, faserigen Bindegewebe mit wechselndem Zellgehalt. (24) Sie stellt eine spezialisierte Form von Bindegewebe dar und lässt sich, wie alle durch Weiterdifferenzierung des Mesenchyms entstandenen Gewebe, in ihrem Aufbau unterteilen in geformte Bestandteile - Zellen und Fasern - und amorphe Grundsubstanz - interzelluläre Matrix - . Sie enthält Blut - und Lymphgefäße sowie Geflechte markloser Nervenfasern. Ihre Dicke variiert beträchtlich. Über Sehnen, Ligamenten und Fettpolstern ist sie dünn und weist zumeist nur eine Zellschicht auf. Sonst ist sie dicker, zellreicher, irregulär gefaltet und durch Krypten des Gelenkspalts einge-kerbt. Die Falten - plicae synoviales - werden oft durch Fettansammlungen verursacht und ragen in die Gelenkhöhle hinein. Synovialzotten - villi synoviales - feine, nerven- und gefäßreiche, zumeist nur mikroskopisch wahrnehmbare Vorsprünge der Oberfläche, kommen daneben sehr häufig vor. (8,49,71)

Unter den zellulären Bestandteilen dominieren die Bindegewebszellen, vorwiegend Fibroblasten. An der inneren Oberfläche bilden sie, als Grenzschicht zwischen Gelenkhöhle und darunterliegendem Stratum synoviale, einen stellenweise einschichtigen, oft aber auch mehrschichtigen Belag, die Deckzellschicht. Ihr Aufbau variiert von einer Reihe unauffälliger, abgeflachter Zellen, die dichtem, faserigem Bindegewebe aufliegen, zu einer drei- bis fünfschichtigen Lage polygonaler - runder, kubischer, ellipsoider - Zellen mit chromatinreichem Nucleus und einem

Nucleolus, die lockeres, gefäßreiches Bindegewebe zur Gelenkhöhle hin begrenzt. Die Deckzellen sind zur Oberfläche hin geordnet. (16,30,40,49)

Es lässt sich histologisch nachweisen, dass diese innere Schicht der Synovialmembran ein in struktureller und funktioneller Hinsicht modifiziertes Bindegewebe darstellt. Dafür spricht auch die vollständige Regeneration der Synovialmembran nach Synovektomien. (8,30,33,73)

Mastzellen, sphärische bis ellipsoide Zellen, deren basophiles, metachromatisches intracytoplasmatisches Granulat beim Menschen Heparin und Histamin enthält, (2,14) sind hauptsächlich unterhalb der Deckzellschicht um Kapillaren (Adventitialzellen) und Fettzellen gelagert.

Daneben finden sich Histiocyten, vereinzelt Leukocyten, glatte Muskelzellen in den Gefäßwänden und Endothelzellen. Primordiale Mesenchymzellen, denen man die Fähigkeit zur Differenzierung in eine Anzahl von Spezialzellen zuschreibt, finden sich um die Adventitia von Gefäßen gruppiert. (17)

Der Anteil kollagener Fasern überwiegt. Sie bilden, oberflächlich gelegen, als dünne, netzartig verflochtene Fasern die Plattform für die Deckzellschicht, sind Stützstruktur für Blut- und Lymphgefäße und stellen basalwärts die Verbindung zur Kapsel her. Elastische Fasern sind selten, zumeist oberflächlich gelegen.

Retikuläre Fasern umkleiden als Netzwerk Deckzellen, Kapillaren, Endothel und Fettzellen.

Variierende Verteilungsverhältnisse zelliger und faseriger Bestandteile in Abhängigkeit vom Lokalisationsort innerhalb des Gelenks lassen verschiedene Synovialtypen unterscheiden, die freilich fließend ineinander übergehen. Der mehr zellhaltige, gefäßreiche Typ überwiegt im allgemeinen, ein vornehmlich faseriger, zell- und gefäßsärmer Typ ist zuweilen in den Randzonen zu finden. (16,33,49)

Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Deckzellschicht weisen zwei Zelltypen nach, die eine stark divergierende Organellenausstattung besitzen.

Typ A (4,29) hat zahlreiche grössere Vakuolen, von einer dünnen Membran umgeben. Sie enthalten zumeist dichte, granuläre Einschlüsse und finden sich am häufigsten in den cytoplasmatischen Fortsätzen der Zellen. Hier liegen, neben dem prominenten Golgi-Apparat, auch viele kleinere Vesikel, deren Membranen kontinuierlich in die Zellmembran übergehen, und die daher als mikropinocytotische Vakuolen anzusehen sind. In der cytoplasmatischen Grundsubstanz und auch ausserhalb der Zelle im Interzellularraum finden sich verzweigte Fibrillen, die sich entlang der Zellmembran parallel lagern, und die nicht mit dem ER oder dem Golgi-Apparat in Verbindung stehen. Zahlreiche Lysosome und Filipodien, die sich fingerartig in die extrazelluläre Matrix vorstülpen, sind nachweisbar.

Die weniger zahlreich vertretenen Zellen vom Typ B weisen als Charakteristikum ein gut ausgebildetes endoplasmatisches Retikulum der rauhen Form (Ergastoplasma) auf. Grössere Vakuolen, Vesikel und Mitochondrien lassen sich seltener nachweisen als bei den A - Zellen.

Die Zellen liegen in einer amorphen Grundsubstanz mit einigen wenigen kollagenen Fibrellen. Sie berühren sich nur durch Appositions- und Überlappungskontakt. (9) Die zwischen den Zellen befindlichen Interzellularspalten werden nicht durch Desmosomen überbrückt, so wie etwa beim Epithel. Die Zellfortsätze erstrecken sich zum Gelenkspalt und auch basalwärts zum Synovialstroma hin. Sie liegen zwar, einander überlappend, eng beieinander, doch bleibt auch hier - durch das Fehlen von Interzellularbrücken - die Kontinuität zwischen Gelenkspalt und Interzellularsubstanz gewahrt. (4,9,10,29,49)

Gegenüber dem darunterliegenden Synovialstroma ist die Deckzellschicht nicht klar abgegrenzt, eine Basalmembran fehlt. Das macht es unmöglich, von der Deckzellschicht als einem Epithel oder Mesothel zu sprechen. Es handelt sich hier um einen offenen Verband von Bindegewebszellen, die sich, dem Gelenkspalt zugewandt, in struktureller Anpassung aneinanderlagern. Das dicht daruntergelegene Kapillarnetz, ein weiteres morphologisches Charakteristikum des Synovialstromas, ist vom Spaltraum somit nicht klar abgegrenzt und daher weit weniger geschützt als die Kapillarsysteme im übrigen Organismus. (10,24)

Morphologischer Aufbau und funktionelle Aufgabe der Synovialmembran sind eng korreliert. Analysen von Synovialhomogenat gesunder Gelenkschleimhäute ergeben insgesamt eine geringe Stoffwechselaktivität, die zudem fast vollständig auf die Deckzellschicht beschränkt ist.

Cytochemische Untersuchungen zum Zweck der Enzymlokalisation, die die Verteilung der Enzymaktivität innerhalb des Gewebes aufzeigen, erbringen den Nachweis einer erhöhten Stoffwechselrate (Sauerstoffaufnahme, aerobe und anaerobe Glykolyse) der Deckzellen gegenüber den Fibroblasten des Synovialstromas. Ihr Enzymspiegel ist insgesamt höher, zumal in den bemerkenswert weiten cytoplasmatischen Fortsätzen. Sie enthalten saure-phosphatasereiche Lysosome und weisen oxidative und hydrolytische (β - Glukosamidase) Enzymaktivität auf. In der cytoplasmatischen Matrix der Deckzellen und im Interzellulärraum lässt sich Hyaluronsäure nachweisen.

Die Annahme liegt nahe, dass Produktion von Hyaluronsäure und aktiver Austausch anderer Stoffwechselkomponenten der Synovia die Hauptaufgaben der Deckzellen darstellen. Die Deckzellschicht reguliert durch ihren strukturellen Aufbau wie auch durch ihre chemische Konsistenz die Materialpassage zwischen Blut, Lymphe und Synovialflüssigkeit. Der Austritt von Proteinen und kleineren Molekülen aus den Kapillaren in den Gelenkspalt wird behindert durch die physikalische

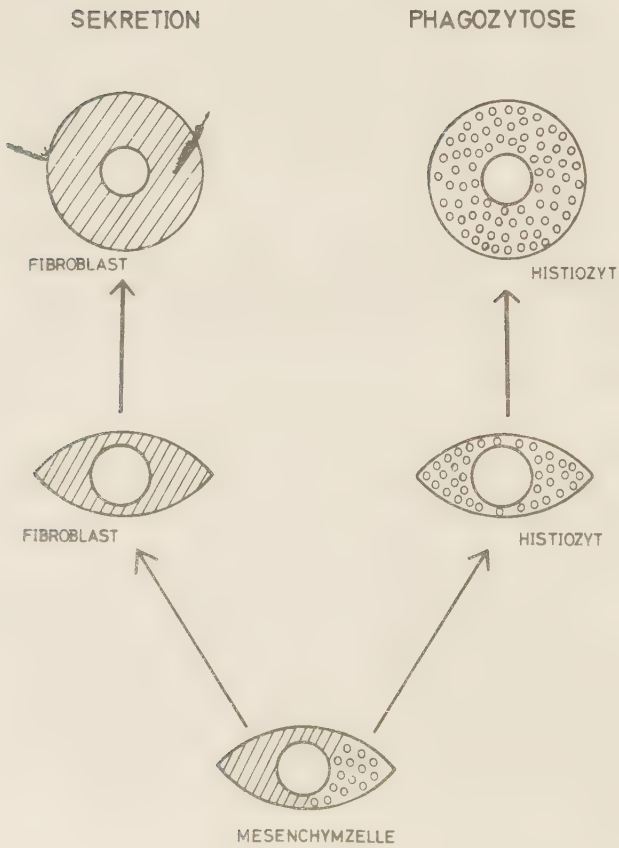
Barriere der einander überlappenden cytoplasma - tischen Fortsätze der Deckzellen. Höhermolekulare Proteine werden zurückgehalten durch die chemische Barriere des interstitiell abgelagerten Hualuro - nats. (4,8,29,45,49)

Den unterschiedlichen Aufgaben - Sekretion und Phagocytose - entsprechen die Strukturunter - schiede der beiden Deckzelltypen. Typ A, mit Filipodien, Vakuolen und Lysosomen ausgestattet und daher aktiv bei der Aufnahme von Material (Detritus und Fibrin) durch Phagocytose, kann als Histiocyt bzw. Makrophage bezeichnet wer - den. (9,10)

Die ergastoplasmareichen B - Zellen, auf Hyaluron - säuresynthese und - sekretion ausgerichtet, ent - sprechen Mukolysaccharide sezernierenden Fibro - blasten. (9,10)

Während man bisher annahm, es könnte sich bei beiden Zellen um einen einzigen Typ in verschiede - nen Phasen der Aktivität handeln, liess sich in der Tiefe des Stratum synoviale eine Stammzelle nachweisen, deren ultrastrukturelle Ausstattung eine Weiterdifferenzierung sowohl im Sinne mehr phagocytotischer als auch betont sekretorischer Aktivitätsformen ermöglicht. Von dieser Mutter - zelle ausgehend, erreichen die Tochterzellen über verschiedene Intermediärformen ihre volle Reife jedoch erst in der obersten Zellage der Deck - schicht. (10)

Ausdifferenzierung der Mutterzelle
zu Histiozyt und Fibroblast



B i e r t h e r (10) schreibt hierzu: Bei beiden Zelltypen handelt es sich um eine morphologische Ausdifferenzierung als Ausdruck funktioneller Anpassung eines ursprünglich pluripotenten mesenchymalen Zelltyps.

Bursen und Sehnenscheiden zeigen in ihrem Aufbau ähnliche Bindegewebsstrukturen und sind auch von einer der Synovialmembran entsprechenden Membran ausgekleidet.

In ihren Hohlräumen findet sich eine der Synovia ähnliche Flüssigkeit. (3,14,30,71)

Pathologische Veränderungen

an der Synovialmembran im Rahmen der PCP

Fassbender definiert die PCP als eine Systemerkrankung der mesodermalen Spalträume. (19,24)
Die bei der PCP dort auftretenden pathologisch-anatomischen Veränderungen tragen die allgemeinen Zeichen der Entzündung und unterliegen auch deren allgemeinen pathologischen Gesetzen. (25) Sie weisen keine histologische Spezifität auf und sind auch im Gefolge nicht mit der PCP verwandter Krankheiten nachweisbar. (19,20,21,22,23,24,27,73)

In Reaktion auf einen wahrscheinlich durch immunologische Prozesse bedingten Reiz erfolgt die lokale Reizantwort des Gewebes, die Entzündung. (34)
Dabei ist die Reaktionslage des Gewebes im Gegensatz zur Reizstärke der entzündungserregenden Ursache unterschiedlich. Eine hohe Reizstärke bewirkt das Stadium der akuten Form, eine geringe Reizstärke das der chronischen Form der Entzündung. Daneben bestimmen strukturanatomische Voraussetzungen das Krankheitsbild, das heisst, der Entzündungsort in seiner strukturellen Beschaffenheit ist ausschlaggebend für das Bild der Entzündung. (48)

Ihre besonderen Strukturmerkmale lassen die mesodermalen Hohlräume als Prädispositionsstellen fibrinöser und serofibrinöser Entzündungen erscheinen. (19,24,46)

Wie bereits dargelegt, fehlt mit der Basalmembran bei der inneren Auskleidung von Gelenkhöhle -Synovialmembran - Sehnenscheide und Schleimbeutel der regelrechte Abschluss des unter der Deckzellschicht gelegenen Kapillarbettes gegenüber der mesodermalen Spalte. (10,24)

Dank einer ausgebildeten Basalmembran sind die serösen Häute - Pleura, Perikard, Peritoneum - zwar zum Spaltraum hin von einem einschichtigen flachen Mesothel begrenzt, doch fehlt diesem die funktionelle Vielseitigkeit - aktiver Stoffaustausch und Schutzfunktion - , die ento- und ektodermalen Epithelien eignet. (14,24)

Mangelnder Schutz begründet die besondere Anfälligkeit der den mesodermalen Spalträumen anliegenden Kapillarnetze gegenüber zahlreichen schädigenden Einflüssen. (19,23,24)

Durch den in den Hohlräumen herrschenden negativen Druck ergibt sich darüberhinaus noch eine zusätzliche funktionelle Belastung. (19,24)

Dabei vermindert das qualitative Plus der serösen Häute in Form der ausgebildeten Basalmembran ihre Anfälligkeit im Vergleich zu der der Auskleidung von Gelenkhöhle, Sehnenscheide und Schleimbeutel auf ein Drittel. Fassbender (24) führt aus : " Der selektive Befall mesodermaler Ufergewebe erklärt sich aus der ungewöhnlichen morphologischen und funktionellen Situation ihres Kapillarnetzes. "

Den Begriff " Ufergewebe " , von Uehlinger (76) im Zusammenhang mit den entzündlichen Erscheinungen bei Lupus erythematodes gebraucht, möchte Fassbender auch für die Gelenkhöhlen und die übrigen serösen Häute, an denen sich im Rahmen der PCP Exsudationen abspielen, gelten lassen. Der Begriff umschreibt ihre Strukturbesonderheiten, die sie nicht mehr als Membranen im physiologischen Sinne erscheinen lassen. (21,22,70)

Hier liegt der Ansatzpunkt des Patho-Mechanismus der PCP und der damit einhergehenden entzündlichen Prozesse. Sie setzen in dem Moment ein, wo es - wahrscheinlich auf immunologischer Basis (21) - zu Gefäßwandschädigungen an den Kapillaren kommt.(24) Der Gefäßsbindegewebsapparat reagiert mit den Zeichen einer exsudativ-produktiven Entzündung. (20) Die Gefäßendstrombahnen werden erweitert, verstärkt beströmt, der hydrostatische Druck in den Kapillaren steigt an. Die Permeabilität der Blutgewebsschranke ist pathologisch gesteigert, Blutflüssigkeit strömt aus Kapillaren und Venolen in das umgebende Bindegewebe und die mesodermalen Spalten ein und breitet sich dort aus.

Elektronenoptische Untersuchungen verdeutlichen die Bedeutung der Kapillarwandschädigung als auslösendes Moment des entzündlichen Mechanismus und der darauf folgenden exsudativ - proliferativ - obliterierenden Vorgänge.

Die Endothelzellen von Kapillaren, Venolen und Arteriolen durchlaufen eine fibroblastäre Transformation, worauf die erhebliche Zell- und Kernvolumenzunahme sowie die Organellenvermehrung - Mitochondrien, Lysosome, Tonofilamente, Ergastoplasma - hinweisen. Die Entwicklung und Ausweitung des rauen endoplasmatischen Retikulums und die damit verbundene starke Aufquellung der Zellen lassen zahlreiche Endothelien wie sezernierende Zellen erscheinen. Einzelne lösen sich unter Aufgabe der desmosomalen Verankerung aus ihrem Verband. Damit kommt es zur Auflockerung des Gefässwandgefüges und zu Plasmaaustritten in das Interstitium. (9,22,23)

Das Plasmaexsudat enthält in grossen Mengen Proteine, zu Beginn wegen der geringen Molekülgrösse hauptsächlich Albumine, im weiteren Verlauf dann auch Globuline, einschliesslich Fibrinogen, dessen mengenmässig vorherrschender Anteil am Gesamtexsudat den Charakter der Entzündung - fibrinös - insgesamt bestimmt.

Der Austritt von Plasmaproteinen aus den Gefässen in den Interzellularraum führt zur Erhöhung des extravasalen osmotischen Drucks und damit zu einer ödematösen Aufschwellung des Gewebes. Fibrinogen gerinnt unter dem Einfluss von Thrombokinasen, die aus zugrunde gehenden Zellen freigesetzt wird. (46) Fibrin fällt flockig und fädig aus und wird zum Teil interzellulär eingelagert, in der Masse jedoch vornehmlich in den mesodermalen Spalträumen deponiert. (2,8,9,10,13,19,20,21,22,23,24,46,50,61,63,70,73)

Neben der Durchtränkung mit Plasmabestandteilen kommt es zur zellulären Infiltration von Interzellularraum und mesodermalen Höhlen. Bei der Emigration von Leukozyten stehen, als regelmässige Zeichen einer chronischen Entzündung, Lymphozyten und Plasmazellen im Vordergrund. Man sieht sie kombiniert, aber auch in ungleichgewichtiger Verteilung, wobei jeweils ein Zelltyp überwiegt. Sie treten auf als dichte, perivaskulär gelegene Ansammlungen, zumeist in der tieferen, kapsel-nahen Schicht des Stratum synoviale, die aus kleinen und grossen Lymphozyten bestehen und von Plasmazellen umgeben sind. (9)

In den oberflächlichen Lagen der Synovialmembran, in der Deckzellschicht und auch in den erheblich erweiterten und hypertrophierten Zotten finden sie sich, diffus gleichmässig verteilt oder als kleine knötchenförmige Aggregate zusammengefasst.

Nicht selten entwickeln sich daraus echte, organoide Lymphfollikel mit Keimzentren. Auf ihre Bedeutung im Zusammenhang mit den die PCP wahrscheinlich auslösenden und unterhaltenden immunologischen Prozessen wurde bereits bei den Darlegungen über Ätiologie und Pathogenese der PCP hingewiesen. (2,3,5, 8,9,20,30,33,44,49,51,52,61,70,73)

Vereinzelte treten mehrkernige Riesenzellen auf, die aus der Verschmelzung mehrerer oder der amitotischen Teilung einzelner Makrophagen hervorgegangen sind. (2,9)

Sie finden sich sowohl oberflächlich in der Deckzellschicht als auch in der Tiefe des Stratum synoviale. (9) Dabei handelt es sich wohl um Fremdkörperriesenzellen, die in Verbindung zu bringen sind mit den vermehrten Resorptionsaufgaben, die im Verlauf des pathologischen Umbaus und Abbaus von körpereigenem Material - Knorpel- und Knochendetritus - anfallen. (46,73)

Auch die Mastzellen erfahren eine Vermehrung, doch ist deren Bedeutung im Zusammenhang mit den Vorgängen bei der PCP bislang noch ungeklärt. (70)

Neutrophile Granulozyten, der im allgemeinen dominierende Zelltyp bei akut entzündlichen Prozessen, finden sich ausgesprochen selten. (13,23,73)

Sie reinigen vermittels proteolytischer Fermente das Gewebe von eingedrungenen oder dort neu gebildeten Fremdstoffen, indem sie diese lösen und resorbierbar machen.

Entsprechend wirken auch neu proliferierende Zellen mit dem Unterschied, dass hier die Phagozytose gegenüber der primären Proteolyse im Vordergrund steht. Ziel und Erfolg, die Resorption von Fremdstoffen und endogenen Abbauprodukten, ist beiden gemeinsam.

Auf intensiven Reiz hin reagiert das Gewebe mit den Zeichen der akuten, exsudativen Entzündung und einer massenhaften Auswanderung neutrophiler Granulozyten aus den Gefäßen.

Geringe Reizstärke dagegen bewirkt eine primär chronische, proliferative Form der Entzündung. (26) So kommt es überall dort, wo lange andauernde pathologische Reize einwirken oder denaturierte Eiweisskörper (Nekrose, Fibrin) bzw. Fremdkörper im Gewebe zu beseitigen sind, im chronischen Stadium einer Entzündung zur Bildung eines Granulationsgewebes. Dabei handelt es sich um ein jugendliches Bindegewebe mit Wucherungen von Fibroblasten (Faserbildung, im Endzustand Narbe), Histiozyten (Verdauungsfunktion) und Kapillarsprossen (Ernährungsfunktion). (48,63)

So auch bei der PCF. Die die Synovialmembran zum Gelenkspalt hin begrenzende Deckzellschicht wird von einer unterschiedlich breiten Lage Fibrin überzogen (9) , das zu seiner Beseitigung eine erhebliche Zelleistung erfordert. (22) Das ausgefällte Fibrin übt auf die Bindegewebszellen der Synovialis einen starken Wachstumsreiz aus und stellt somit auch den Startermechanismus dar für deren nachfolgende Proliferation, von der sowohl die Deckzellen als auch die Fibroblasten des Stratum synoviale erfasst werden. Die Deckzellen, im Normalzustand abgeflachte, runde bis kubische Zellen, in einstufiger Lage angeordnet, wandeln sich dabei zu einem Zellverband hyperplastischer, zylindrischer, mehrstufig gelagerter Zellen. In ihrer ausgeprägtesten Form sind sie hochzylindrisch mit einem zum Fibrin hin polarisierten Bürstensaum, in mehrschichtiger Lage palisadenförmig angeordnet. Ihr Cytoplasma wird körnig eosinophil .

Die Deckzellschicht wird insgesamt erheblich verbreitert, infolge der dichten Zellagerung bilden sich zahlreiche Appositions- und Überlappungskontakte. Die Zotten hypertrophieren, sie werden plump und lang. (8,9,19,20,21,22,23,24,33, 49,61,73)

Elektronenmikroskopische Untersuchungen (Bierther,10) zeigen, dass die zur Oberfläche hin gerichtete Ausdifferenzierung der beiden Deckzelltypen von der gemeinsamen Stammzelle her verstärkt und beschleunigt abläuft. Aktivierte Histiozyten und sezernierende Fibroblasten finden sich nun auch in den tieferen Schichten des Stratum synoviale. In funktioneller Anpassung an die exsudativen Prozesse - dabei geht es hauptsächlich um die resorptive Beseitigung des ausgeflockten Fibrins - durchlaufen die Zellen auch eine verstärkte Entwicklung ihrer strukturellen Charakteristika.

Die Fibroblasten sind abgerundet, zeigen als Ausdruck ihrer gesteigerten Syntheseaktivität eine Vermehrung und Aufweitung des Ergastoplasmas, das in zahlreiche Vesikel aufgetrieben erscheint. (33) Daneben finden sich vermehrt Mitochondrien.

Bei den Histiozyten nimmt im Zuge verstärkter phagozytotischer Aktivität die Anzahl von Filopodien, Lysosomen und Cytolysosomen zu. Intracytoplasmatische Einschlüsse, die in dieser Form nur bei der pathologisch veränderten Zelle

auftreten, lassen sich auf die Phagozytose ausgefällten Fibrins zurückführen. (23)

Cytochemische Untersuchungen belegen eine insgesamt verstärkte Enzymaktivität des entzündlich- rheumatischen Synoviums, deren Verteilungsschema innerhalb des Gewebes den Verhältnissen bei der normalen, unveränderten Synovialmembran entspricht. Die Stoffwechselrate - Sauerstoffumsatz und Glykolyserate - erhöht sich vornehmlich in der Deckzellschicht und hier wiederum besonders in den hypertrophen villi .

Diese Aktivitätssteigerung erklärt sich einmal aus der starken Entzündungszellinfiltration , zum anderen aus der Bindegewebszellinfiltration und der Verschiebung der Stoffwechselgewohnheiten der proliferierenden Zelle. (17,33,73)

Der trophische Reiz exsudierten Fibrins beschränkt sich indes nicht nur auf die Deckzellschicht, er erfasst auch die Fibroblasten des Stratum synoviale. Gerade dieses, im Normalzustand ein lockeres, faseriges Bindegewebe mit wechselndem Zellgehalt (24), unterliegt bei der PCP einer sehr eingehenden Wandlung, die durch die Proliferation der Fibroblasten gekennzeichnet ist. (20) Sie nehmen dabei durch Anschwellung und Abrundung ihres Zellkörpers ein den Deckzellen - Typ B - ähnliches Aussehen an. Im vollentwickelten Stadium der PCP entstehen

dichte Zellverbände mit geschlossener Lagerung der grosskernigen Fibroblasten. Sie bieten das Bild eines embryonalen Mesenchyms. Diesen Entwicklungsablauf bezeichnet Fassbender (13) als mesenchymoide Transformation .

In diesem Prozess deutet sich ein Zusammenhang zwischen Fibrineinwirkung und einer fortschreitenden strukturellen und funktionellen Umwandlung von Bindegewebszellen an . Ungeklärt ist allerdings bislang, worin der Wachstums- und Transformationsreiz des ausgefällten Fibrins besteht, was also Fibroblasten zur Phagozytose von Fibrin und zu nachfolgender Proliferation und Transformation veranlasst.

P r o k o p und Mitarbeiter (58) stellen auf Grund biochemischer Untersuchungen fest, dass Fibrin auch bei Chondrozyten Erscheinungen hervorruft, wie sie bei der PCP unter dem von Fassbender (13) geprägten Begriff " mesenchymoide Transformation " beschrieben sind :

" Züchtet man Chondrozyten etwa eine Woche lang als monodisperse Kulturen auf Fibringe - rinninseln, wandeln sie sich in sternförmige Zellen um. Sie nehmen radioaktiv markiertes Sulfat nicht mehr auf und deponieren auch kein extrazelluläres Material mehr. Darüberhinaus ist ihre Mitoseaktivität stark erhöht. Sie inkorporieren tritiummarkiertes

Thymidin schnell und in grossen Mengen, was auf DNS-Synthese hinweist. Sternförmige Chondrozyten, die kein Chondroitinsulfat mehr synthetisieren, nennt man dedifferenzierte Chondrozyten. "

Untersuchungen auf biochemischer Ebene erhärten sonach die Feststellung, dass sich unter der Einwirkung von Fibrin eine strukturelle und funktionelle Umwandlung von Bindegewebszellen vollzieht. Eine Antwort auf die Frage nach den auslösenden Mechanismen haben sie aber noch nicht erbracht.

Zu den Prozessen, die nach der Bildung des Proliferationsgewebes ablaufen, führt Fassbender (22) im einzelnen aus :

" Der exsudativ-produktive Entzündungsprozess spielt sich zunächst vorwiegend in den seitlichen Recessus der Gelenke ab, da das Fibrin bei den Bewegungen dorthin abgedrängt wird.

Wenn die Fibrinexsudation jedoch weiter zunimmt, dann erfährt das Bindegewebszellpotential der Synovialis eine solche Stimulierung, dass dieses ausschliesslich zellreiche Granulationsgewebe von beiden Seiten gegen den Gelenkknorpel vordringt.

Dieser aggressive Zellverband schiebt sich

einerseits zungenartig über die Knorpeloberfläche und zerstört zum anderen von unten her den Knorpel, indem er in die Markräume einbricht. Dieser beiderseitigen Zangenbewegung ist der sehr empfindliche Knorpel nicht gewachsen. Er fällt von den Rändern zur Mitte fortschreitend dem Granulationsgewebe zum Opfer. Hinzu kommt noch, dass die ernährende Synovialflüssigkeit durch den Entzündungsprozess und die dabei auftretenden Stoffwechselmetaboliten ebenfalls verändert ist und schädigend wirkt. Jedoch tritt diese Irritation hinter dem massiven Angriff des überaus vitalen Bindegewebes an Bedeutung zurück.

Ist der Knorpel untergegangen, dann stehen sich zwei zellreiche Granulationsflächen gegenüber, die miteinander verkleben und verwachsen. Der Gelenkspalt verödet, eine Exsudation kann nicht mehr stattfinden, der Entzündungsprozess erlischt und das Granulationsgewebe wandelt sich in eine derbe, fibröse Gewebsplatte um, die wiederum verknöchern kann. Die fibröse bzw. ossäre Ankylose ist das Endstadium des entzündlichen Prozesses, der mit einer Kapillarschädigung begann. "

Neben den exsudativ-entzündlichen Vorgängen, die sich an den mesodermalen Ufern abspielen, kommt es in der

Tiefe mesodermaler Gewebe zu Veränderungen, die durch primär nekrotisierende Prozesse gekennzeichnet sind. Ihr Prototyp ist der zumeist in faserigem Sehnengewebe und im Bereich der Ellenbogenhaut gelegene Rheumaknoten - Rheumatismus nodosus - . Sein typisches morphologisches Bild ist bestimmt durch eine zentrale Gewebsnekrose mit palisadenförmig angeordnetem Randwall aus länglichen, grosskernigen Bindegewebszellen, die auf die Nekrose hin ausgerichtet sind und eine scharfe Grenzlinie zwischen totem und vitalem Gewebe bilden.

Entsprechende primäre Nekrosen entstehen allerdings nicht nur in Haut und Sehnengewebe, sondern ebenfalls in der Tiefe anderer mesodermaler Gewebe, in Gelenkkapsel, Herzmuskel, Lunge, Sklera, Knochenmark und Gefässwand. (3,24) Auch die bei der Darstellung des klinischen Erscheinungsbildes (S.9ff) erwähnte und als nekrotisierende Arteriitis bezeichnete Gefässveränderung lässt sich diesen, durch primären Gewebstod charakterisierten Prozessen zuordnen. (21)

Sie erfassen somit verschiedenartige mesodermale Gewebe. Dabei wird das Bild durch die jeweilige unterschiedliche Organstruktur modifiziert, das zugrunde liegende Muster - nekrotischer Kern und umgebende Zellpalisade - bleibt jedoch gewahrt. (24)

Diesen vergleichbare morphologische Bilder sind nicht bekannt. Die herdförmigen, von einem typischen Fibroblastenkranz umgebenen Nekrosen können daher

als morphologisches Charakteristikum der PCP gelten. (5,19,44,72)

Überlegungen zum pathogenetischen Mechanismus sprechen dafür, dass primärer Gewebsuntergang und die nachfolgende, umgebende histiogene Gewebsreaktion ausgelöst werden durch lokale immunologische Vorgänge. Damit wäre auch, im Gegensatz zur Annahme trophischer, chemisch-physikalischer oder traumatischer Einwirkungen, die grundsätzlich bei der Koagulationsnekrose anzunehmen sind, das gleichartige Aussehen der Nekrosen von verschiedenartigen Geweben unterschiedlicher Struktur und Blutversorgung erklärt.

Bislang ist nicht geklärt, welches Antigen die immunologischen Reaktionen auslöst und darüberhinaus die entzündlichen Prozesse im Gelenk unterhält. (9) Es liegt jedoch nahe, an eine Reaktion zwischen Gewebs - Autoantikörpern und Gewebe zu denken. (21) Das könnte bedeuten, dass sich an den Gewebsfasern - Bindegewebs- und Muskelfasern - selbst Antigen-Antikörperreaktionen abspielen. Eine mögliche Antigenität der Fasern würde über die Bildung von Autoantikörpern zu Immunkomplexen führen, deren Angriff die herdförmige Zerstörung örtlicher Strukturen mit nachfolgendem Gewebstod zur Folge hätte. (23)

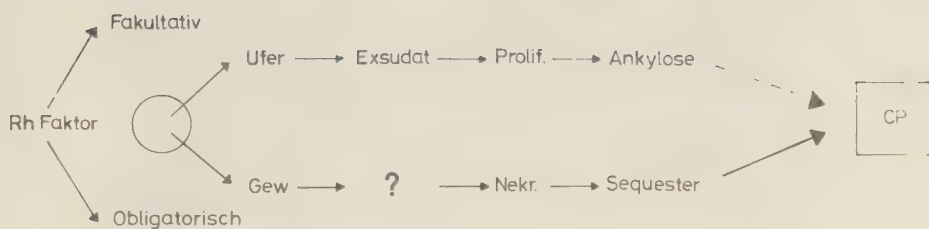
Von entscheidender Bedeutung ist, dass die primär-

nekrotisierenden Prozesse im Gegensatz zu den exsudativ-entzündlichen Vorgängen mit wenigen Ausnahmen nur bei Patienten auftreten, in deren Serum sich gleichzeitig Rheumafaktoren nachweisen lassen. Ihr Vorkommen kann demnach als PCP - spezifisch angesehen werden. (20)

Fassbender stellt fest:

" Während bei der Entstehung von Kapillarschädigung und Exsudation der Immunmechanismus lediglich eine von vielen Möglichkeiten ist, spielt er bei der Entstehung der primären Gewebsnekrose die führende Rolle. Hier liegt der Grund, warum morphologische Spezifität bei gleichartigen Immunmechanismen abhängig ist von der Struktur des jeweils angegriffenen Substrats: Kapillarschädigung bedeutet unspezifische Exsudation, Gewebsschädigung dagegen spezifische Nekrose. " (19)

Zusammenfassend lässt sich somit die PCP definieren als eine Erkrankung des mittleren Keimblatts, die in zwei Stufen ablaufen kann, denen wiederum zwei völlig verschiedene Patho-Mechanismen zugrunde liegen. Auf der ersten Stufe spielt sich der Prozess an den Ufern der mesodermalen Spalträume ab und ist geprägt von den unspezifischen Vorgängen im Rahmen einer exsudativ - produktiven Entzündung. Auf der zweiten Stufe kommt es - bei obligatorischem Rheumafaktor - zum PCP -spezifischen Absterben unterschiedlicher, tief gelegener mesodermaler Gewebsstrukturen mit nachfolgender charakteristischer, palisadenartiger Fibroblasten - wucherung. (9,19,21,22,23,24,27)



Die beiden pathogenetischen Komponenten der
chronischen Polyarthritits :

Oben : Exsudativ-entzündlich (Rheumafaktor fakultativ)

Unten: Primär-nekrotisierend (Rheumafaktor obligatorisch)

Aus Fassbender (23)

Beurteilung und Klassifikation pathologisch veränderten Synovialgewebes

Fortgeschrittene Operationstechniken brachten in den letzten Jahren hinsichtlich des Studiums rheumatischer Veränderungen einen erheblichen Zuwachs an Informationen. Synovektomien und Biopsien kranker Gelenke und Sehnenscheiden ermöglichten eine Reihe histologischer und pathologisch-anatomischer Feststellungen, aus denen sich neue Vorstellungen über den konkreten Ablauf der Krankheit, über primäre und sekundäre Gewebsläsionen und Theorien pathogenetischer Mechanismen ergeben. (16,20,74)

Dabei ist von Vorteil, dass die Uniformität der normalen Mikrostruktur der Synovialmembran erlaubt, Abweichungen unabhängig von Alter und Biopsieort zu interpretieren.

Bei der differentialdiagnostischen, histologischen Beurteilung von Synovialgewebe, die dazu dienen soll, die PCP von Arthritiden anderer Genese abzugrenzen, sind die primären Nekrosen in ihrem Aussagewert von entscheidendem Gewicht.

Fassbender (20) sieht aufgrund ihrer PCP- gebundenen Spezifität ihren Nachweis als gleichbedeutend mit dem der PCP selbst an und bezeichnet sie daher als Merkmale erster Ordnung. Er stellt sie - in einer qualitativen Unterteilung aller Veränderungen, die sich im Rahmen

der pathologischen Prozesse bei der PCP ergeben -
Merkmalen zweiter und dritter Ordnung gegenüber,
deren Nachweis entsprechend weniger Beweiskraft
für das Vorliegen dieser Erkrankung besitzt.

Bemessungsgrundlage für die Wertigkeit der einzelnen
Veränderungen ist der Grad ihrer Zuordnung zur
serologisch gesicherten PCP. Er wird bestimmt durch
die quantitativ erfasste Beziehung zwischen dem
Auftreten der pathologischen Veränderungen bei
der klar definierten seropositiven PCP einerseits
und dem weitgefassten Kreis seronegativer Arthritiden
andererseits, der neben der echten seronegativen PCP
auch Fälle von Arthritis psoriatica, Morbus Bechterew
und Arthrose enthält. (20)

Deckzellproliferation und Fibroblastenwucherung der
Synovialstroma sind wegen ihrer engen Korrelation
mit der seropositiven PCP Merkmale zweiter Ordnung.
Diese Veränderungen sind zwar nicht ausschliesslich
PCP- gebunden und können demnach auch nicht als
absolut zuverlässig angesehen werden.
Sie sind jedoch weitgehend charakteristisch und be-
sitzen somit einen gesteigerten diagnostischen Wert.

Lymphozytäre und plasmazytäre Infiltration, Lymph-
follikelbildung und Mastzellenansammlungen treten
zwar ebenfalls bei der serologisch nachgewiesenen
PCP deutlich bevorzugt auf, finden sich aber auch
verstärkt bei Arthritiden anderer Genese und können
daher lediglich als Merkmale dritter Ordnung einge-

stuft werden.

Ihr Nachweis ist von geringerer diagnostischer Bedeutung.

Die Häufigkeit ihres Auftretens steht in umgekehrtem Verhältnis zur PCP- bezogenen Wertigkeit der einzelnen Merkmale. Während lympho-plasmozytäre Infiltrationen und die übrigen Merkmale dritter Ordnung quantitativ unter den pathologischen Veränderungen an der Synovialmembran überwiegen, sind die Merkmale zweiter Ordnung, die eine PCP mit einiger Wahrscheinlichkeit anzeigen, weniger häufig. Primäre Nekrosen hingegen, deren Nachweis die Diagnose " PCP " mit Sicherheit stellen lässt, finden sich ausgesprochen selten. (27)

Im Rahmen der histologischen Beurteilung der Synovialmembran lässt sich nicht nur eine qualitative Unterscheidung der bei der PCP hier ablaufenden pathologischen Veränderungen und darauf aufbauend, eine Gliederung in Merkmale unterschiedlicher Wertigkeit treffen. Die Merkmale zweiter und dritter Ordnung selbst bieten in sich kein dauerhaft einheitliches Bild, sondern sind in Entwicklung und Ausprägung quantitativ erfassbaren Wandlungen unterworfen, die wiederum den Schweregrad der Entzündung reflektieren. Die Annahme liegt nahe, dass diese Veränderungen sich in Anhängigkeit von der Akuität der pathologischen Prozesse vollziehen.

Der zeitliche Verlauf der zeitlichen Abfolgen im entzündlichen Geschehen der PCP dient eine weitere, qualitativ

erfassbare und quantitativ variierende Grösse, die Fibrinexsudation. So deuten frische Fibrinablagerungen auf der Oberfläche der Synovia auf einen akuten, entzündlichen Prozess hin, während Fibrinansammlungen, die sich bereits in Organisation befinden, auf zurückliegende akut-entzündliche Veränderungen hinweisen. Dabei ermöglicht der Grad der Fibrinorganisation Rückschlüsse auf den zeitlichen Abstand zum vorangegangenen exsudativen Schub. Dessen Stärke lässt sich wiederum bestimmen aus dem Ausmass der Fibrinausschwemmung und des dadurch ausgelösten Organisationsprozesses.

Während mehrerer Jahre an Synovektomie- und Biopsiematerial durchgeführte Untersuchungen der Arbeitsgruppe Fassbender (20,27,70) mit dem Ziel, über die Erarbeitung einheitlicher Beurteilungs-Maßstäbe zu einer qualitativen und quantitativen Klärung des Krankheitsbildes der PCP zu gelangen, führten im Ergebnis zu den hier dargelegten Erkenntnissen. Auf ihrer Grundlage wird unter Verwendung ebendieser einheitlichen Kriterien eine qualitative und quantitative histologische Beurteilung von Synovialgewebe möglich.

Zusammenfassend lässt sich eine Tabelle erstellen, an Hand derer und der daraus gewonnenen Synovial-Klassifikationszahl (SKZ) sich eine klare morphologische Situationsanalyse rheumatischer Krankheitsprozesse am Synovialgewebe ergibt.

Fassbender (20) bemerkt dazu :

" Um eine einheitliche Auswertung und Klassifizierung des Synovektomiematerials zu erreichen, haben wir die Beurteilung der fünf wesentlichen Kriterien, jeweils in Stufen von 0 bis 3, zu einer fünfstelligen Klassifikationszahl zusammengefasst (siehe Tab.). Auf diese Weise werden die Befunde untereinander vergleichbar; und darüber hinaus gelingt eine gruppenweise Zuordnung zu den entsprechenden klinischen und serologischen Merkmalen. Aus der Synovialklassifikationszahl lässt sich ausserdem der Schweregrad des Prozesses ablesen. "

Tabelle

1: Fibrinexsudation im Gelenkspalt

- 0 = kein Fibrin
- 1 = altes Fibrin, zum Teil organisiert
- 2 = älteres Fibrin in beginnender Organisation
- 3 = frisches Fibrin

2: Mesothel

- 0 = flach bis kubisch, einstufig
- 1 = zylindrisch, einstufig
- 2 = zylindrisch, mehrstufig
- 3 = hochzylindrisch, mehrstufig, eosinophil, "Bürstensaum"

3: Submesotheliales Bindegewebe

- 0 = lockere Fasern, wenige Fibroblasten
- 1 = Anschwellung der Fibroblasten, geringe Vermehrung
- 2 = erhebliche Vermehrung der Fibroblasten
- 3 = starke Vermehrung und dichte Lagerung der großkernigen Fibroblasten

4: Zellinfiltration des submesothelialen Bindegewebes

- 0 = keine Infiltration
- 1 = mäßige lymphozytäre Infiltration
- 2 = dichte Lymphozyteninfiltration
- 3 = plasmazelluläre Infiltration bzw. Überwiegen der Plasmazellen über Lymphozyten

5: PcP-spezifische Prozesse

- 0 = keine
- 1 = Gefäßentzündung
- 2 = Nekrosen
- 3 = Nekrosen und Gefäßentzündung

Ziffer 1: Zeichen der Exsudation

Ziffern 2+1: Zeichen der Aktivität

Ziffern 2+3: PcP-Charakteristika 2.Ordnung

Ziffer 4: Ausdruck der Chronizität

Ziffer 5: Charakteristische Merkmale der seropositiven PcP

III. Zusammenhang zwischen Fibrinexsudation und Synovialproliferation

Fragestellung

Das heutige Verständnis vom Ablauf der dem auslösenden Reiz folgenden pathologischen Veränderungen bei der PCP gründet auf der allgemeinen Vorstellung unspezifischer akut- und chronisch-entzündlicher Prozesse und geht, darauf aufbauend, von der Aufeinanderfolge: Fibrinexsudation - Synovialproliferation - Granulationsgewebe aus. Der dabei angesprochene Zusammenhang zwischen Fibrinexsudation und Synovialproliferation wird von Fassbender (20) bereits hinsichtlich der Deckzellschicht aufgegriffen, wenn er das Zustandsbild der Deckzellschicht zusammen mit dem der Fibrinexsudation als Zeichen der Aktivität wertet.

Deckzellwucherung und Fibroblastenproliferation sind als Merkmale zweiter Ordnung charakteristisch für das Vorliegen einer PCP. In den Kapiteln: "Pathologische Veränderungen an der Synovialmembran im Rahmen der PCP" (S.32ff) und "Beurteilung und Klassifikation pathologisch veränderten Synovialgewebes" (S.48ff) ist darauf hingewiesen, dass die Merkmale zweiter Ordnung in ihrer Ausprägung Veränderungen unterliegen. Die heutige Anschauung

vom Sinnzusammenhang der pathologischen Abläufe bei der PCP legt die Annahme nahe, dass sich diese Veränderungen in Abhängigkeit von der Akuität der pathologischen Prozesse vollziehen, deren Zeitwert morphologisch die sich wandelnden Zustandsbilder des ausgeschwemmten Fibrins entsprechen.

Geht man von dieser Annahme aus, so ergäbe sich eine positive Korrelation zwischen den einzelnen Stadien der Fibrinexsudation und den ihnen im Sinnzusammenhang entsprechenden Ausprägungsformen der Merkmale zweiter Ordnung. Dieser Annahme nachzugehen und sie, soweit möglich, zu erhärten, gilt nachstehende Untersuchung.

Material und Methode

Am Zentrum für Rheuma-Pathologie, Mainz wird Synovektomiematerial untersucht, das bei operativen Korrekturmassnahmen entnommen wurde. Es wird von zahlreichen in- und ausländischen Kliniken eingesandt, um klinische Vermutungen und Diagnosen anhand der morphologischen Gegebenheiten überprüfen zu lassen. Die von Fassbender entwickelten Kriterien zur histologischen Beurteilung und Klassifikation von pathologisch verändertem Synovialgewebe bilden dabei die Grundlage der Untersuchungen. Dem Vergleich klinischer

und morphologischer Zustandsbilder dient auch ein von der Arbeitsgruppe Fassbender erstellter Fragebogen. Er wird von den Kliniken ausgefüllt und vermittelt die relevanten klinischen Daten: Alter, Geschlecht, klinische Diagnose, Dauer der Krankheit, BSG, Rheumafaktor, medikamentöse Therapie.

Die für die vorliegende Arbeit vorgenommenen Untersuchungen stützen sich auf 560 eingesandte Synovektomieproben, die nach den vorab dargelegten Kriterien untersucht, beurteilt und klassifiziert wurden.

Die klinische Diagnose lautete in allen Fällen auf PCP, wie den beigefügten Fragebogen zu entnehmen war.

Von der Gesamtzahl der Fälle waren 328 seropositiv. In 232 Fällen hatten sich mit den herkömmlichen Tests - Waaler-Rose Test und Latex-Fixationstest - keine Rheumafaktoren im Patientenserum nachweisen lassen; sie waren seronegativ.

Vergleichsfälle, bei denen sich die Synovial - Klassifikationszahl nicht für alle in Frage stehenden Größen eindeutig bestimmen liess, wurden bei der Gegenüberstellung der Vergleichsgrößen nicht berücksichtigt. Daraus erklären sich die voneinander abweichenden Gesamtzahlmengen in den nachfolgenden Tabellen.

Ziel der Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit war die Ermittlung des Zusammenhangs zwischen Fibrinexsudation und Synovialproliferation, also zwischen Fibrinexsudation

und den beiden Merkmalen zweiter Ordnung, Deckzellwucherung und Fibroblastenproliferation.

Deckzellwucherung und Fibroblastenproliferation wurden jeweils einzeln der Fibrinexsudation in ihren verschiedenen Stadien, die sich in Abhängigkeit von der Akuität der pathologischen Prozesse verschieben, gegenübergestellt.

Weiterhin wurde das Verhältnis der beiden Merkmale zweiter Ordnung, Deckzellwucherung und Fibroblastenproliferation, zueinander untersucht.

Schliesslich wurden die morphologischen und klinischen Zeichen der Aktivität, Fibrinexsudation und Blut-senkungsgeschwindigkeit (BSG), zur Verdeutlichung ihres Sinnzusammenhanges verglichen.

Sämtliche vorgenommenen Untersuchungen erstreckten sich gesondert auf die Gruppe der seropositiven Fälle einerseits und die Gruppe der seronegativen Fälle andererseits.

Die Alters- und Geschlechtsverteilung innerhalb der beiden Gruppen wurde ermittelt und mit den Ergebnissen epidemiologischer Untersuchungen zum Patientengut bei der PCP (s.S. 1 und 9) verglichen. Dadurch sollte geklärt werden, inwieweit das Untersuchungsmaterial als repräsentativ in diesem Sinne zu werten war.

Ergebnisse :

Synovialklassifikationszahl

In den Ausführungen zur Beurteilung und Klassifikation pathologisch veränderten Synovialgewebes (S.48 ff) ist dargelegt, dass die sich wandelnden Stadien und Ausprägungszustände der zu untersuchenden Größen in einer Synovial - Klassifikationszahl (SKZ) ausgedrückt und zusammengefasst werden können.

Entsprechend wurden bei der Beurteilung der 560 untersuchten Synovektomieproben in allen Fällen Synovial - Klassifikationszahlen festgelegt. Sie bilden die Grundlage der im folgenden vorgenommenen zahlenmässigen Erfassung und Darstellung der Beurteilungsergebnisse.

Altersverteilung und Geschlechtsverteilung

Die nachstehenden Tabellen 1 und 2 erfassen das Patientengut der Untersuchung aufgeschlüsselt nach Alter und Geschlecht.

Sie geben den Anteil der einzelnen Altersklassen an der Gesamtmenge der Vergleichsfälle zahlenmässig (Z) und prozentual (P) wieder.

Die Geschlechtsverteilung innerhalb der einzelnen Altersklassen ist zahlenmässig gesondert ausgewiesen. Die Anteile der Geschlechter an der Gesamtmenge der Vergleichsfälle sind nach Zähl und Hundertsatz berechnet.

Die Abbildung 1 verdeutlicht die Altersverteilung im einzelnen.

Tabelle 1

Alters - und Geschlechtsverteilung

Gruppe I : seropositiv

A	m	w	Z	P
0-10	1	1	2	1%
11-20	3	4	7	2%
21-30	4	18	22	7%
31-40	14	37	51	16%
41-50	19	60	79	24%
51-60	27	76	103	31%
61-70	20	37	57	17%
71-80	2	5	7	2%
	90	238	328	100%
	28%	72%	100%	

A : Altersklasse

m : männlich

w : weiblich

Z : Summenanteil der Vergleichsfälle, zahlenmässig

P : Summenanteil der Vergleichsfälle, prozentual

Tabelle 2

Alters - und Geschlechtsverteilung

Gruppe II : seronegativ

A	m	w	Z	P
0-10	-	4	4	2%
11-20	5	5	10	4%
21-30	5	23	30	14%
31-40	8	20	28	12%
41-50	11	47	58	25%
51-60	11	47	58	23%
61-70	10	24	34	14%
71-80	1	10	11	5%
81-90	-	-	-	1%
	50	187	232	100%
	22%	78%	100%	

A : Altersklasse

m : männlich

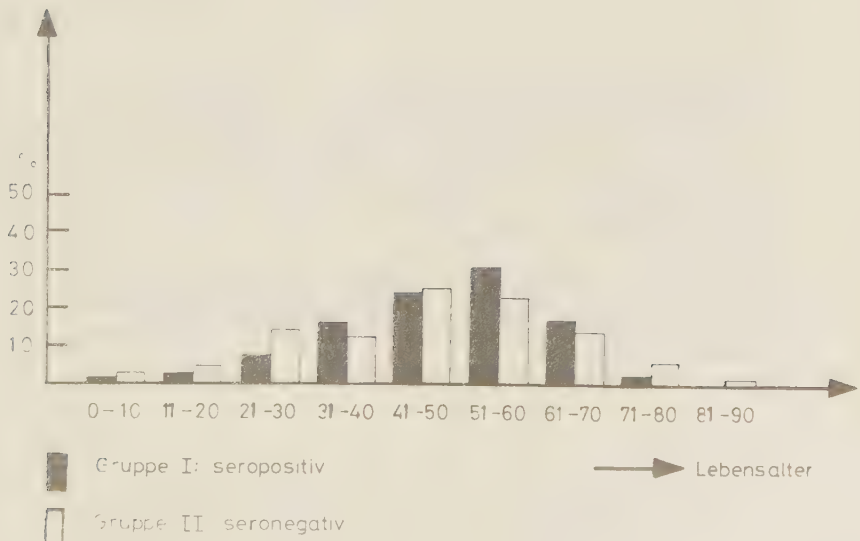
w : weiblich

Z : Summenanteile der Vergleichsfälle, zahlenmässig

P : Summenanteile der Vergleichsfälle, prozentual

Abbildung 1

Prozentuale Verteilung
des Patientengutes auf die Altersklassen
getrennt nach seropositiven und seronegativen Krankheitsfällen



Im Untersuchungsmaterial sind die Altersklassen über 40 Jahre am stärksten vertreten. Sie umfassen in der Gruppe der seropositiven Fälle 74,6 , in der Gruppe der seronegativen Fälle 68% der operierten Patienten.

In der seropositiven Gruppe sind weibliche Patienten mehr als doppelt so häufig wie männliche.

In der seronegativen Gruppe ist das Häufigkeitsverhältnis männlich : weiblich etwa 1 : 4 .

Diese Vergleichszahlen decken sich für beide Gruppen mit den Ergebnissen epidemio - logischer Untersuchungen zum Patientengut bei der PCP, wie sie auf den Seiten 1 und 9 dargelegt sind .

Das der Untersuchung zugrunde liegende Material kann somit als repräsentativ in diesem Sinne angesehen werden .

Fibrinexsudation - Deckzellwucherung

Fibrinexsudation - Fibroblastenproliferation

Bei den Gegenüberstellungen

Fibrinexsudation - Deckzellwucherung

Fibrinexsudation - Fibroblastenproliferation

war zu ermitteln, welche Ausprägungsphasen der Merkmale zweiter Ordnung den einzelnen Stadien der Fibrinexsudation entsprechen.

Die Untersuchungen führten zu den in den angefügten Tabellen festgehaltenen Ergebnissen.

Die Tabellen 3 - 6 weisen in den Spalten S und A den Umfang des Untersuchungsmaterials und dessen Aufgliederung in die 4 Stadien der Fibrinexsudation (nach Fassbender) aus. Von der jeweiligen Gesamtmenge der Vergleichsfälle entfielen auf die vier (0 - 3) Stadien der Fibrinexsudation unterschiedliche Anteile. Die sich daraus ergebende Untergliederung ist in der Spalte S zahlenmässig und in der Spalte A prozentual erfasst .

Die auf die einzelnen Stadien der Fibrinexsudation entfallenden Anteile gliedern sich ihrerseits wiederum in die vier (0 - 3) Ausprägungsformen der Deckzellwucherung (nach Fassbender)

und Fibroblastenproliferation (nach Fassbender) auf. Dabei unterscheiden sich die auf die vier Ausprägungsformen (0 - 3) von Deckzellwucherung und Fibroblastenproliferation entfallenden Mengen einmal untereinander innerhalb der Gruppe; sie variieren aber auch von Gruppe zu Gruppe.

Auch diese Untergliederung ist zahlenmässig und prozentual festgehalten.

Die Übersichten erweisen, dass den vier Stadien der Fibrinexsudation die vier Ausprägungsformen der Merkmale zweiter Ordnung in jeweils unterschiedlichen Verteilungsmustern zugeordnet sind . In eben dieser Unterschiedlichkeit stellt sich der Zusammenhang zwischen Fibrinexsudation und Synovialproliferation dar.

Deckzellwucherung - Fibroblastenproliferation

Die Untersuchungsergebnisse über das Verhältnis der Merkmale zweiter Ordnung zueinander sind in den folgenden Tabellen 7 und 8 aufgeführt, und zwar in einer den voraufgegangenen Tabellen 3 - 6 analogen Darstellung .

Tabelle 3

Fibrinexsudation - Deckzellwucherung

Gruppe I : seropositiv

Absolute Häufigkeitsverteilung nach den Merkmalen
Fibrinexsudation und Deckzellwucherung

Prozentuale Randverteilung des Merkmals Fibrinexsudation

Prozentuale Häufigkeitsverteilung des Merkmals
Deckzellwucherung für jedes Fibrinexsudationsstadium

F \ D	0	1	2	3	S	A
0	12 22%	4 7,3%	21 38%	18 32,7%	55 100%	100%
1	7 10%	6 8,6%	20 28,4%	38 53%	71 100%	25%
2	6 4,8%	4 3,2%	28 21,3%	87 69,7%	125 100%	44%
3	6 17,3%	1 2,9%	8 17,8%	21 61,7%	34 100%	12%
					235	100%

D : Ausprägungsformen der Deckzellwucherung nach Fasstender

F : Die Stadien der Fibrinexsudation nach Fasstender

S : Summenanteile der Vergleichsfälle, zahlenmassig

A : Summenanteile der Vergleichsfälle, prozentual

Tabelle 4

Fibrinexsudation - Deckzellwucherung

Gruppe II : seronegativ

Absolute Häufigkeitsverteilung nach den Merkmalen

Fibrinexsudation und Deckzellwucherung

Prozentuale Randverteilung des Merkmals Fibrinexsudation

Prozentuale Häufigkeitsverteilung des Merkmals

Deckzellwucherung für jedes Fibrinexsudationsstadium

F \ D	0	1	2	3	S	A
0	20 33%	11 18%	15 24,5%	15 24,5%	61 100%	27%
1	9 12,2%	3 6,3%	18 30,5%	22 45%	49 100%	21,8%
2	10 16,2%	5 8,1%	31 51,7%	19 50%	98 100%	43,5%
3	8 17,6%	-	8 4%	4 35,4%	17 100%	7,7%
					225 100%	

D : Ausprägungsformen der Deckzellwucherung nach Fassbender

F : Die Stadien der Fibrinexsudation nach Fassbender

S : Summenanteile der Vergleichsfälle, zahlenmässig

A : Summenanteile der Vergleichsfälle, prozentual

Tabelle 5

Fibrinexsudation - Fibroblastenproliferation

Gruppe I : seropositiv

Absolute Häufigkeitsverteilung nach den Merkmalen

Fibrinexsudation und Fibroblastenproliferation

Prozentuale Randverteilung des Merkmals Fibrinexsudation

Prozentuale Häufigkeitsverteilung des Merkmals

Fibroblastenproliferation für jedes Fibrinexsudationsstadium

F \ Fp	0	1	2	3	S	A
0	8 15,1%	6 11,4%	25 47%	14 26,5%	53 100%	18,3%
1	10 13,4%	8 10,7%	32 42,5%	25 33,4%	75 100%	25%
2	11 8,6%	12 9,4%	45 35%	60 47%	128 100%	44%
3	3 8,8%	8 23,5%	14 41,3%	9 26,4%	34 100%	11,7%
					290	100%

Fp: Ausprägungsformen der Fibroblastenproliferation nach Fassbender

F : Die Stadien der Fibrinexsudation nach Fassbender

S : Summenanteile der Vergleichsfälle, zahlenmässig

A : Summenanteile der Vergleichsfälle, prozentual

Tabelle 6

Fibrinexsudation - Fibroblastenproliferation

Gruppe II : seronegativ

Absolute Häufigkeitsverteilung nach den Merkmalen

Fibrinexsudation und Fibroblastenproliferation

Prozentuale Randverteilung des Merkmals Fibrinexsudation

Prozentuale Häufigkeitsverteilung des Merkmals

Fibroblastenproliferation für jedes Fibrinexsudationsstadium

F \ Ff	0	1	2	3	S	A
0	24 40%	6 10%	16 26,7%	14 23,3%	50 100%	26,5%
1	9 18,7%	6 12,5%	16 33,3%	17 35,5%	48 100%	21,5%
2	14 13,9%	13 13%	34 33,6%	40 39,5%	101 100%	44,5%
3	2 11%	4 22%	5 28%	7 39%	18 100%	7,5%
					227	100%

Ff : Ausprägungsformen der Fibroblastenproliferation nach Fassbender

F : Die Stadien der Fibrinexsudation nach Fassbender

S : Summenanteile der Vergleichsfälle, zahlenmässig

A : Summenanteile der Vergleichsfälle, prozentual

Tabelle 7

Deckzellwucherung - Fibroblastenproliferation

Gruppe I : seropositiv

Absolute Häufigkeitsverteilung nach den Merkmalen

Deckzellwucherung und Fibroblastenproliferation

Prozentuale Randverteilung des Merkmals Deckzellwucherung

Prozentuale Häufigkeitsverteilung des Merkmals

Fibroblastenproliferation für jede Ausprägungsform der Deckzellwucherung

D \ Fp	0	1	2	3	S	A
0	10 31,3%	9 28,2%	9 28,2%	4 12,3%	32 100%	11%
1	4 26,6%	2 13,4%	6 40%	3 20%	15 100%	5,1%
2	5 4,7%	12 16%	37 49,3%	21 28%	75 100%	25,6%
3	14 5,2%	11 6,4%	56 35,6%	80 46,9%	171 100%	58,3%
					293 100%	

Fp: Ausprägungsformen der Fibroblastenproliferation nach Passender

D : Ausprägungsformen der Deckzellwucherung nach Passender

S : Summenanteile der Vergleichsfälle, zahlenmässig

A : Summenanteile der Vergleichsfälle, prozentual

Tabelle 8

Deckzellwucherung - Fibroblastenproliferation

Gruppe II : seronegativ

Absolute Häufigkeitsverteilung nach den Merkmalen

Deckzellwucherung und Fibroblastenproliferation

Prozentuale Randverteilung des Merkmals Deckzellwucherung

Prozentuale Häufigkeitsverteilung des Merkmals Fibroblastenproliferation für jede Ausprägungsform der Deckzellwucherung

Deckzellwucherung \ Fibroblastenproliferation	0	1	2	3	S	A
0	19 34%	13 36%	3 8%	1 3%	36 100%	16%
1	5 35%	4 17%	11 46%	- -	20 100%	10%
2	7 10%	11 15%	31 43%	23 32%	72 100%	32%
3	2 10%	4 4%	21 25%	37 61%	64 100%	42%
					229 100%	100%

0 : Ausprägungsformen der Fibroblastenproliferation nach Beschander

1 : Ausprägungsformen der Deckzellwucherung nach Beschander

S : Summenanteile der Vergleichsfälle, zahlenmässig

A : Summenanteile der Vergleichsfälle, prozentual

Fibrinexsudation - Blutsenkungsgeschwindigkeit

Bei der Gegenüberstellung von Fibrinexsudation und Blutsenkungsgeschwindigkeit war der Sinn - zusammenhang zwischen dem morphologischen und dem klinischen Zeichen der Aktivität aufzuzeigen.

Die auf die vier verschiedenen Stadien der Fibrinexsudation entfallenden Anteile an der Gesamtmenge der Vergleichsfälle untergliedern sich in normale (0 - 10) und erhöhte (über 10) BSG - Werte .

Ihre Verteilung nach Zahl und Hundertsatz wurde ermittelt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 9 und 10 zusammengefasst.

Zugrundegelegt wurden die Angaben über den ersten Stundenwert der BSG aus den klinischen Fragebögen.

Tabelle 9

Fibrinexsudation - Blutsenkungsgeschwindigkeit

Gruppe I : seropositiv

Absolute Häufigkeitsverteilung nach den Größen

Fibrinexsudation und Blutsenkungsgeschwindigkeit

Prozentuale Randverteilung des Merkmals Fibrinexsudation

Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Größe Blutsenkungsgeschwindigkeit für jedes Fibrinexsudationsstadium

BSG F	normal	erhöht	S	A
0	6 14%	37 86%	43 100%	10%
1	6 10,4%	52 89,6%	58 100%	21%
2	11 10,5%	94 89,5%	105 100%	45%
3	4 11,5%	25 88,5%	29 100%	11%
			232	100%

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit

F : Die Stadien der Fibrinexsudation nach Rosenberg

S : Summenanteile der Vergleichsfälle, zahlenmäßig

A : Summenanteile der Vergleichsfälle, prozentual

Tabelle 10

Fibrinexsudation - Blutsenkungsgeschwindigkeit

Gruppe II : seronegativ

Absolute Häufigkeitsverteilung nach den Größen

Fibrinexsudation und Blutsenkungsgeschwindigkeit

Prozentuale Randverteilung des Merkmals Fibrinexsudation

Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Größe Blutsenkungsgeschwindigkeit für jedes Fibrinexsudationsstadium

F	BSG			S	A
		normal	erhöht		
0		21 46,7%	24 53,3%	45 100%	28%
1		2 5%	32 24%	34 100%	21%
2		3 12%	58 98%	66 100%	41%
3		2 22%	7 27%	19 100%	10%
				100	100%

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit

F : Die Stadien der Fibrinexsudation nach Landsteiner

S : Summenanteile der Vergleichsreihe, zahlenmäßig

A : Summenanteile der Vergleichsreihe, prozentuell

Diskussion

Zu ihrer Verdeutlichung sind die in den Tabellen 3 - 10 zusammengefassten Ergebnisse auf den nachfolgenden Seiten auch zeichnerisch dargestellt.

Fibrinexsudation - Deckzellwucherung - Abb. 2 und 3

Fibrinexsudation - Fibroblastenproliferation - Abb. 4 und 5

Bei der Gegenüberstellung von Fibrinexsudation - Deckzellwucherung und Fibrinexsudation - Fibroblastenproliferation wurden die Stadien der Fibrinexsudation in der Folge 0 3 2 1 0 angeführt. Diese Reihenfolge entspricht dem zeitlichen Ablauf des entzündlichen Geschehens.

Wie in dem Kapitel " Pathologische Veränderungen an der Synovialmembran im Rahmen der PCP " (S. 32 ff) beschrieben, beginnt die Entzündung mit dem Austritt von Fibrinogen aus den geschädigten Kapillaren in das umliegende Bindegewebe und den Gelenkspalt. Ausgefälltes Fibrin übt einen starken Wachstumsreiz auf das darunter - liegende Bindegewebspotential, Deckzellen und Fibroblasten, aus . Diese proliferieren und es entsteht ein Granulationsgewebe . Das ausgeschwemmte Fibrin wird bindegewebig organisiert .

Der Zyklus Exsudation - Proliferation - Narbengewebe

ist in der Folge 3 2 1 0 der Stadien der Fibrin-exsudation ausgedrückt.

Stadium 3 : " frisches Fibrin " belegt die Phase der akuten Fibrinausschwemmung.

Die Stadien 2 : "älteres Fibrin in beginnender Organisation " und 1 : "altes Fibrin, zum Teil organisiert " kennzeichnen die Phase des einwachsenden Granulationsgewebes und reflektieren auch gleichzeitig den entsprechend zunehmenden zeitlichen Abstand zum vorausgegangenen exsudativen Schub .

Stadium 0 : "kein Fibrin " beschreibt den Zustand vollendeter Organisation und damit auch den Abschluss des akut-entzündlichen Geschehens und seiner unmittelbaren Folgen. Es markiert ein Stadium der Passivität, also das zeitliche Intervall zwischen zwei akut-entzündlichen Schüben. Stadium 0 geht daher im zeitlichen Wechsel der aktiven und passiven Phasen des Krankheitsgeschehens sinngemäss auch dem Stadium 3 voraus. Dem zweiten 0-Wert liegt eine gesonderte Messung nicht zugrunde. Er ist hier nur zur Verdeutlichung des Zusammenhanges aufgeführt.

Bei den Untersuchungen über den Zusammenhang Fibrinexsudation - Deckzellwucherung und Fibrinexsudation - Fibroblastenproliferation war zu ermitteln, welche Ausprägungsformen der beiden Merkmale zweiter Ordnung den einzelnen Stadien der Fibrinexsudation entsprechen .

Die Ausprägungsformen der Merkmale zweiter Ordnung in ihren jeweiligen Verteilungsmustern wurden den zugeordneten Stadien der Fibrinexsudation gegenübergestellt.

Zur Veranschaulichung wurden dabei die prozentualen Mengen zusammengefasst, die jeweils auf die Ausprägungsformen 0 und 1 der Merkmale zweiter Ordnung einerseits und auf die Ausprägungsformen 2 und 3 der Merkmale zweiter Ordnung andererseits entfielen.

Dem lag die Überlegung zugrunde, dass die Ausprägungsformen 0 und 1 der Merkmale zweiter Ordnung einem Zustand des entzündlichen Geschehens entsprechen, in dem das Bindegewbspotential der Synovialmembran einem nur schwachen oder gar keinem trophischen Reiz unterliegt. Deckzellen und Fibroblasten befinden sich in einem Zustand der Ruhe. Ihre Ausprägungsform ist demnach als Ausdruck einer passiven Phase im Krankheitsverlauf zu werten.

Die Ausprägungsformen 2 und 3 der Merkmale zweiter Ordnung hingegen entwickeln sich erst in Reaktion auf einen starken entzündlichen Reiz. Sie lassen sich als aktive Ausprägungsphase des Entzündungsgeschehens auffassen.

Die Abbildungen 2 - 5 zeigen die Ausprägungsformen von Deckzellwucherung und Fibroblastenproliferation, aufgegliedert in aktive und passive Phasen, in ihrer Häufigkeitsverteilung auf die einzelnen Stadien der Fibrinexsudation.

Abbildung 2

Fibrinexsudation - Deckzellwucherung

Gruppe I : seropositiv

Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Ausprägungsformen " passive Phase " und " aktive Phase " der Deckzellwucherung auf die Stadien der Fibrin - exsudation in der Folge des entzündlichen Geschehens

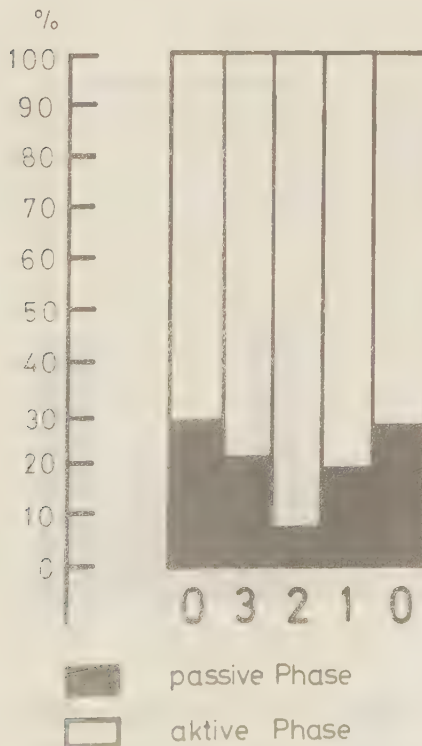


Abbildung 3

Fibrinexsudation - Deckzellwucherung

Gruppe II : seronegativ

Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Ausprägungsformen " passive Phase " und " aktive Phase " der Deckzellwucherung auf die Stadien der Fibrin - exsudation in der Folge des entzündlichen Geschehens

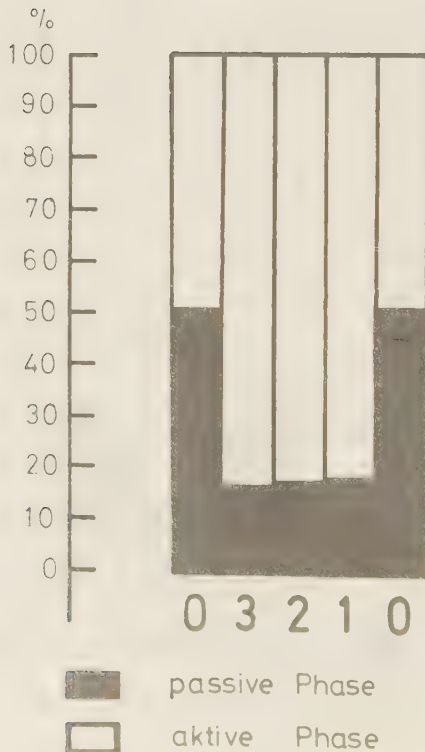


Abbildung 4

Fibrinexsudation - Fibroblastenproliferation

Gruppe I : seropositiv

Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Ausprägungsformen
" passive Phase " und " aktive Phase " der Fibro -
blastenproliferation auf die Stadien der Fibrin -
exsudation in der Folge des entzündlichen Geschehens

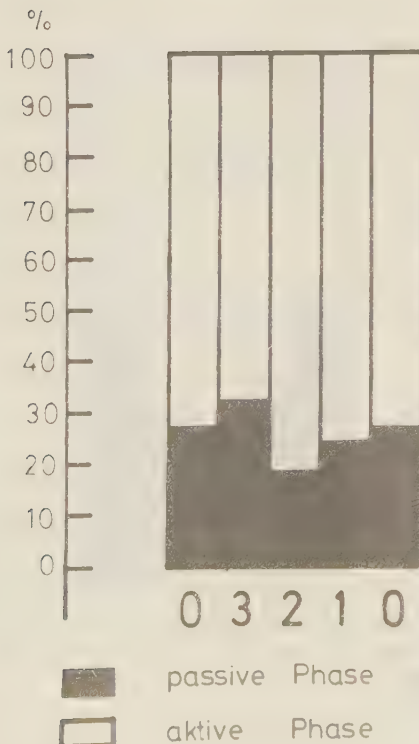
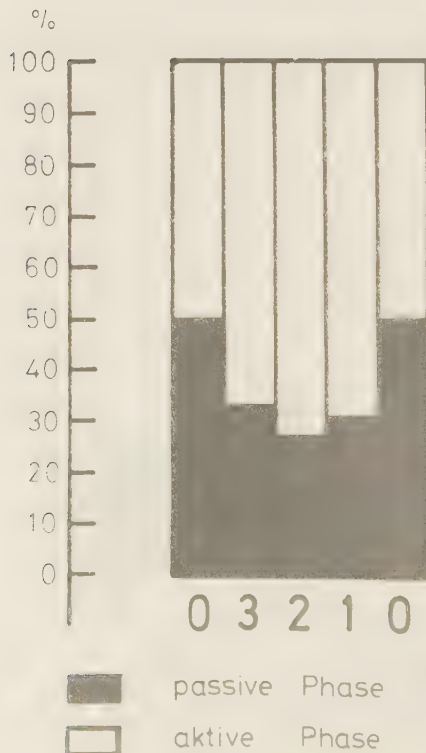


Abbildung 5

Fibrinexsudation - Fibroblastenproliferation

Gruppe II : seronegativ

Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Ausprägungsformen
" passive Phase " und " aktive Phase " der Fibro -
blastenproliferation auf die Stadien der Fibrin -
exsudation in der Folge des entzündlichen Geschehens



Die Ausprägungsformen von Deckzellwucherung und Fibroblastenproliferation zeigen in ihrer Untergliederung in aktive und passive Phasen ein übereinstimmendes Verteilungsmuster auf die Stadien der Fibrinexsudation .

Dies gilt unabhängig von ihrer Zugehörigkeit zu den Gruppen der seropositiven bzw. seronegativen Vergleichsfälle .

Die passive Ausprägungsphase der Merkmale zweiter Ordnung besitzt ihr Häufigkeitsmaximum im Ruhestadium des entzündlichen Geschehens (Stadium 0 der Fibrinexsudation). Bei Ausbruch der akuten Entzündung (Stadium 3 der Fibrinexsudation) verringert sich ihr Häufigkeitsanteil und erreicht das Häufigkeitsminimum zum Zeitpunkt beginnender Fibrinorganisation (Stadium 2 der Fibrinexsudation) .

Mit fortschreitendem zeitlichen Abstand (Stadien 1 und 0 der Fibrinexsudation) zum vorausgegangenen exsudativen Schub (Stadium 3 der Fibrinexsudation) steigt der Häufigkeitsanteil der passiven Ausprägungsphase der Merkmale zweiter Ordnung wieder an .

Umgekehrtes gilt für die aktive Ausprägungsphase der Merkmale zweiter Ordnung.

Sie hat ihr Häufigkeitsminimum während der Ruhephase des Entzündungsgeschehens (Stadium 0 der Fibrinexsudation). Bei Einsetzen des entzündlichen Reizes (Stadium 3 der Fibrinexsudation) vergrößert sich ihr Häufigkeitsanteil und erreicht

im Stadium beginnender Fibrinorganisation (Stadium 2 der Fibrinexsudation) sein Maximum . Mit zunehmender Organisation des ausgeschwemmten Fibrins (Stadien 1 und 0 der Fibrinexsudation) fällt der Häufigkeitsanteil der aktiven Phase der Merkmale zweiter Ordnung wieder ab .

Abweichungen von diesem Verhaltensmuster der passiven und aktiven Ausprägungsphasen der Merkmale zweiter Ordnung zeigen die Abbildungen 3 und 4 .

In Abbildung 3 erreicht der Aktivwert bereits mit dem Einsetzen des Entzündungsprozesses sein Häufigkeitsmaximum .

In Abbildung 4 liegt der Häufigkeitsanteil des Passivwertes im Stadium beginnender Entzündung (Stadium 3 der Fibrinexsudation) noch über dem Häufigkeitsanteil des Passivwertes der Ruhe - phase (Stadium 0 der Fibrinexsudation) .

Das Wechselspiel zwischen aktiver und passiver Ausprägungsphase der Merkmale zweiter Ordnung erfolgt demnach nicht willkürlich.

Es vollzieht sich vielmehr in sinngemässer Zuordnung zum zeitlichen Ablauf der pathologischen Prozesse an der Synovialmembran und damit auch gleichzeitig in Zuordnung auf die Stadien der Fibrinexsudation in der Anordnung, wie sie der zeitlichen Abfolge des entzündlichen Geschehens entsprechen.

So manifestiert sich die passive Ausprägungsphase

der Merkmale zweiter Ordnung vornehmlich während der Ruhephase des entzündlichen Geschehens.

Ihr Häufigkeitsmaximum bezieht sich somit auf die Stadien 1 und 0 der Fibrinexsudation .

Das Zustandsbild dieser Kombination - passive Ausprägungsphase der Merkmale zweiter Ordnung : Stadien 1 und 0 der Fibrinexsudation - ist die morphologische Entsprechung für die Ruhepause im Krankheitsverlauf.

Gleichermassen ist die aktive Ausprägungsphase der Merkmale zweiter Ordnung vornehmlich gebunden an die Stadien 2 und 3 der Fibrin - exsudation, die der aktiven Phase des Krankheitsgeschehens entsprechen .

Ihr Häufigkeitsmaximum erreicht die Aktivphase der Merkmale zweiter Ordnung allerdings nicht mit Einsetzen (Stadium 3 der Fibrinexsudation) , sondern erst im Verlauf der akuten Entzündung (Stadium 2 der Fibrinexsudation) .

Das entspricht durchaus dem Sinnzusammenhang der pathologischen Abläufe an der Synovialmembran.

Die Ausschwemmung frischen Fibrins (Stadium 3 der Fibrinexsudation) aus den geschädigten Kapillaren und seine Ablagerung im umliegenden Bindegewebe der Synovialmembran und im Gelenkspalt dienen als Startermechanismus der nachfolgenden Synovialproliferation. Auf den Wachstumsreiz hin kommen Deckzellwucherung und Fibroblastenproliferation in Gang. Sie

erreichen ihre volle Ausprägung erst nach vollzogener Fibrinausschwemmung mit beginnender Fibrinorganisation (Stadium 2 der Fibrinexsudation), somit also zu einem Zeitpunkt, da zur Beseitigung des ausgefällten Fibrins ihre maximale Zelleistung erforderlich ist .

Diese notwendige zeitliche Verzögerung in der Entwicklung der Aktivphase der Merkmale zweiter Ordnung, bezogen auf den Beginn der akuten Entzündung (Stadium 3 der Fibrinexsudation), erklärt ihr Häufigkeitsmaximum im Stadium 2 der Fibrinexsudation .

Die geschilderten Abweichungen der passiven und aktiven Ausprägungsphasen der Merkmale zweiter Ordnung in den Abbildungen 3 und 4 widersprechen diesem Verhaltensmuster nicht notwendig.

Der hohe Häufigkeitsanteil des Passivwertes im Stadium 3 der Fibrinexsudation in Abbildung 4 könnte als eine stark verzögerte Reaktion auf den entzündlichen Reiz aufgefasst werden.

Der hohe Häufigkeitsanteil des Aktivwertes im Stadium 3 der Fibrinexsudation in Abbildung 3 könnte auf ein stark reaktives Bindegewbspotential der Synovialis hindeuten .

So liessen auch sie sich in den Sinnzusammenhang der zeitlichen Abläufe im entzündlichen Geschehen stellen .

Die Veränderungen in der Ausprägung der Merkmale zweiter Ordnung vollziehen sich in Abhängigkeit von der Akuität der pathologischen Prozesse.

Sie sind den sich wandelnden Zustands - bildern des ausgeschwemmten Fibrins zugeordnet, die morphologisch dem Zeitwert des Entzündungsverlaufs entsprechen.

Die Annahme eines gemeinsamen Auftretens der Ausprägungsformen der Merkmale zweiter Ordnung und der ihnen im Sinnzusammenhang entsprechenden Stadien der Fibrinexsudation ist sonach gerechtfertigt .

Deckzellwucherung - Fibroblastenproliferation - Abb. 6 und 7

Bei der Gegenüberstellung von Deckzellwucherung und Fibroblastenproliferation wurden die Ausprägungsformen der Deckzellwucherung in der Folge 0 1 2 3 angeführt.

Diese Reihenfolge entspricht, wie in dem Kapitel " Pathologische Veränderungen an der Synovialmembran im Rahmen der PCP " (S. 32 ff) aufgezeigt, der Entwicklung der Deckzellen in ihrer Reaktion auf den entzündlichen Reiz .

Die Untersuchung über den Zusammenhang Deckzellwucherung - Fibroblastenproliferation sollte klären, welche Ausprägungsformen der Fibroblastenproliferation den jeweiligen Ausprägungsformen der Deckzellwucherung entsprechen.

Die Ausprägungsformen der Fibroblastenproliferation in ihren jeweiligen Verteilungsmustern wurden den zugeordneten Ausprägungsformen der Deckzellwucherung gegenübergestellt. Auch hier wurden zur Veranschaulichung die prozentualen Häufigkeitsanteile zusammengefasst, die auf die Ausprägungsformen 0 und 1 der Fibroblastenproliferation einerseits und auf ihre Ausprägungsformen 2 und 3 andererseits entfielen. Dieser Methode lag die gleiche Überlegung zugrunde, die bei der Gegenüberstellung von Fibrinexsudation-Deckzellwucherung und Fibrinexsudation-Fibroblastenproliferation (S. 76) zur Wahl dieses Verfahrens geführt hatte.

Die nachfolgenden Abbildungen 6 und 7 zeigen die Ausprägungsformen der Fibroblastenproliferation, untergliedert in aktive und passive Phasen, in ihrer Häufigkeitsverteilung auf die einzelnen Ausprägungsformen der Deckzellwucherung.

Abbildung 6

Deckzellwucherung - Fibroblastenproliferation

Gruppe I : seropositiv

Prozentuale Verteilung der Ausprägungsformen

" passive Phase " und " aktive Phase " der Fibroblastenproliferation auf die Ausprägungsformen der Deckzellwucherung in der Folge des entzündlichen Geschehens

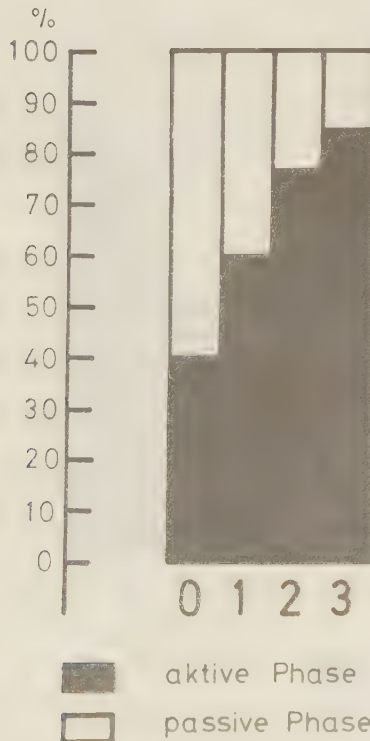


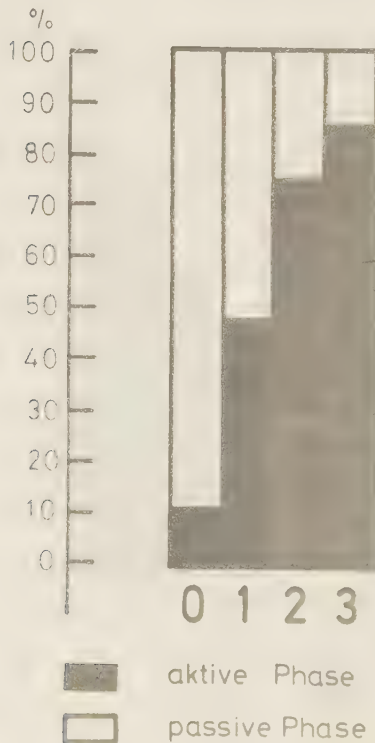
Abbildung 7

Deckzellwucherung - Fibroblastenproliferation

Gruppe II : seronegativ

Prozentuale Verteilung der Ausprägungsformen

" passive Phase " und " aktive Phase " der Fibroblastenproliferation auf die Ausprägungsformen der Deckzellwucherung in der Folge des entzündlichen Geschehens



Die Ausprägungsformen der Fibroblastenproliferation zeigen für die Gruppe der seropositiven und für die Gruppe der seronegativen Vergleichsfälle ein übereinstimmendes Häufigkeitsverteilungsmuster auf die Ausprägungsformen der Deckzellwucherung .

Die passive Ausprägungsphase der Fibroblastenproliferation besitzt ihr Häufigkeitsmaximum im Ruhezustand der Deckzellwucherung (Ausprägungsform 0) .

Mit zunehmender Aktivierung der Deckzellen (Ausprägungsformen 1 und 2) verringert sich ihr Häufigkeitsanteil und erreicht das Häufigkeitsminimum bei maximaler Deckzellwucherung (Ausprägungsform 3) .

Ein entgegengesetztes Bild bietet die Häufigkeitsverteilung der aktiven Phase der Fibroblastenproliferation auf die Ausprägungsformen der Deckzellwucherung.

Sie hat ihr Häufigkeitsminimum im Ruhezustand der Deckzellwucherung (Ausprägungsform 0) . Ihr Häufigkeitsanteil steigt mit einsetzender Aktivierung der Deckzellschicht (Ausprägungsformen 1 und 2) und erreicht das Häufigkeitsmaximum im Zustand vollentwickelter Deckzellwucherung (Ausprägungsform 3) .

Deckzellwucherung und Fibroblastenproliferation reagieren gleichgerichtet auf den trophischen Reiz der Fibrinausschwemmung .

Im Mass der Deckzellaktivierung entwickelt sich auch zunehmend die aktive Form der Fibroblasten .

In der Ruhepause der Deckzellwucherung verhalten sich auch die Fibroblasten passiv .

Im Wechsel der Ausprägungsformen im Rahmen des entzündlichen Geschehens bei der PCP laufen sonach die Merkmale zweiter Ordnung, Deckzellwucherung und Fibroblastenproliferation, parallel .

Fibrinexsudation - Blutsenkungsgeschwindigkeit

- Abb. 8 und 9 -

Bei der Gegenüberstellung von Fibrinexsudation und Blutsenkungsgeschwindigkeit wurden die Stadien der Fibrinexsudation in der Folge 3 2 1 0 angeführt. Diese Reihenfolge entspricht (vgl. S. 74) dem zeitlichen Ablauf des entzündlichen Geschehens .

Die Untersuchung über den Zusammenhang Fibrin - exsudation - Blutsenkungsgeschwindigkeit sollte klären, welche BSG - Werte sich zu den einzelnen Stadien der Fibrinexsudation ergaben.

Die BSG - Werte wurden in ihrer jeweiligen prozentualen Häufigkeitsverteilung auf die Gruppe der Normalwerte und auf die Gruppe der erhöhten Werte den Stadien der Fibrinexsudation gegenübergestellt .

Die folgenden Abbildungen 8 und 9 zeigen die BSG - Werte, untergliedert in Normalwerte und erhöhte Werte, in ihrer Häufigkeitsverteilung auf die einzelnen Stadien der Fibrinexsudation .

Abbildung 8

Fibrinexsudation - Blutsenkungsgeschwindigkeit

Gruppe I : seropositiv

Prozentuale Häufigkeitsverteilung von " Normalwerten " und " erhöhten Werten " der Blutsenkungsgeschwindigkeit auf die Stadien der Fibrinexsudation in der Folge des entzündlichen Geschehens

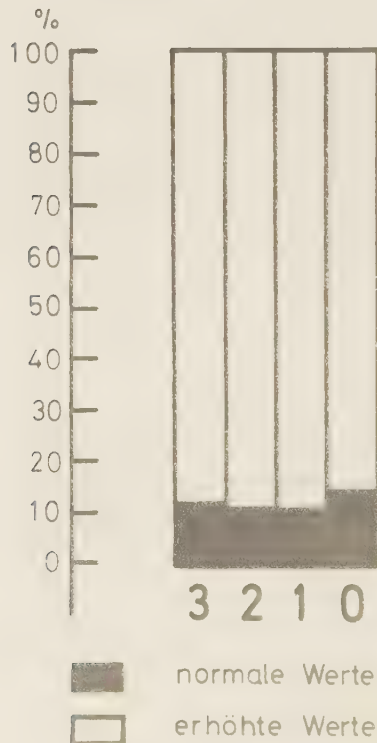
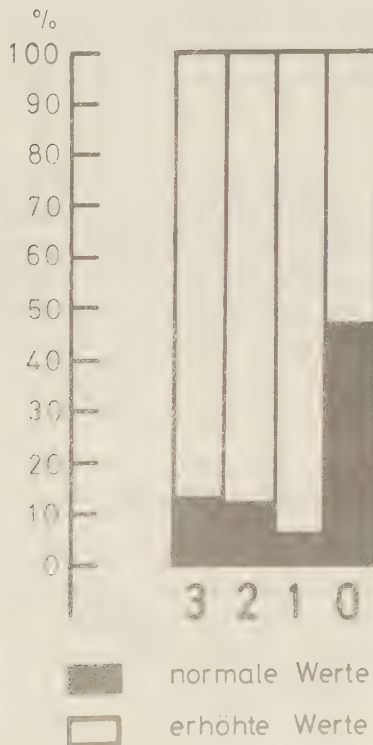


Abbildung 9

Fibrinexsudation - Blutsenkungsgeschwindigkeit

Gruppe I : seronegativ

Prozentuale Häufigkeitsverteilung von " Normalwerten " und " erhöhten Werten " der Blutsenkungsgeschwindigkeit auf die Stadien der Fibrinexsudation in der Folge des entzündlichen Geschehens



Die BSG - Werte zeigen in ihrer Untergliederung in Normalwerte und erhöhte Werte ein nahezu gleichbleibendes Häufigkeitsverteilungsmuster auf die einzelnen Stadien der Fibrinexsudation. Dabei beläuft sich der Häufigkeitsanteil der Normalwerte durchgängig auf ungefähr 10% der Vergleichsfälle, während bei etwa 90% der Fälle erhöhte BSG-Werte vorliegen.

Beim Vergleich der seropositiven und der seronegativen Gruppe der Untersuchungsfälle fällt auf, dass der Häufigkeitsanteil der Normalwerte im Stadium 0 der Fibrinexsudation bei der seronegativen Gruppe erheblich höher liegt als bei der seropositiven Gruppe .

Stadium 0 der Fibrinexsudation repräsentiert die Ruhephase, also jene Phase im Krankheitsverlauf, die nicht durch akut-entzündliche Prozesse und deren Folgen gekennzeichnet ist. In diesem Stadium konnte demnach vom Sinnzusammenhang her ein höherer Häufigkeitsanteil von normalen BSG-Werten an der Gesamtmenge der Vergleichsfälle erwartet werden.

Diese Erwartung hat sich nur bei der Gruppe seronegativer Vergleichsfälle bestätigt .

Der konstante Häufigkeitsanteil erhöhter BSG-Werte bei der seropositiven Gruppe legt daher die Annahme nahe, dass über den entzündlichen Reiz hinaus weitere Faktoren den Anstieg der Blutsenkungsgeschwindigkeit beein-

flussen.

Es liegt nahe zu vermuten, dass der Rheumafaktor, der unabhängig vom jeweiligen Stadium der Erkrankung im Serum der Patienten nachweisbar ist, möglicherweise den Anstieg der BSG - Werte bewirkt.

Bei den BSG - Werten ist das Häufigkeitsverteilungsmuster von normalen und erhöhten Werten konstant .

Die erhöhten Werte unterliegen während der einzelnen Stadien der Fibrinexsudation nur geringfügigen Schwankungen.

Die Dynamik des Krankheitsgeschehens ist sonach für das Häufigkeitsverhältnis von Normalwerten zu gesteigerten Werten ohne Einfluss.

Umgekehrt lassen sich auch aus diesem Häufigkeitsverhältnis Schlüsse auf die Akuität der pathologischen Prozesse nicht ziehen .

Zusammenfassung :

1. Es wurde untersucht, ob sich zwischen Fibrinexsudation einerseits und Deckzellwucherung, Fibroblastenproliferation sowie Blutsenkungsgeschwindigkeit andererseits Zusammenhänge nachweisen lassen.
2. Die Untersuchungen stützen sich auf 560 Synovektomieproben.
Von den 560 Krankheitsfällen waren 328 seropositiv und 232 seronegativ.
Die klinische Diagnose lautete in allen Fällen auf PCP .
3. Das bioptisch gewonnene Synovialgewebe wurde unter Zugrundelegung der von Fassbender erstellten Kriterien zur histologischen Beurteilung und Klassifikation von pathologisch verändertem Synovialgewebe untersucht, beurteilt und klassifiziert.
4. Auf Grund des klassifizierten Materials wurden Gegenüberstellungen von
Fibrinexsudation - Deckzellwucherung
Fibrinexsudation - Fibroblastenproliferation
Deckzellwucherung - Fibroblastenproliferation
Fibrinexsudation - Blutsenkungsgeschwindigkeit
durchgeführt und auf einen möglichen Zusammenhang hin überprüft.

5. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist bei der überwiegenden Zahl der seropositiven und seronegativen Untersuchungsfälle unabhängig vom akuten Schub erhöht.
6. Die Merkmale zweiter Ordnung, Deckzellwucherung und Fibroblastenproliferation, reagieren auf den entzündlichen Reiz der Fibrinexsudation gleichgerichtet.
7. Deckzellwucherung und Fibroblastenproliferation entwickeln sich mit zeitlicher Verzögerung parallel zu den Stadien der Fibrinexsudation und erreichen ihr Ausprägungsmaximum nach vollzogener Fibrinausschwemmung mit beginnender Fibrinorganisation.
8. Die Ergebnisse zeigen, dass
 - a.) ein gemeinsames Auftreten von Fibrinexsudation und Proliferation der Synovialdeckzellen und
 - b.) ein gemeinsames Auftreten von Fibrinexsudation und Proliferation des Synovialstromasbesteht .
9. Hinsichtlich der Reaktionsweise und Reaktionsstärke auf den entzündlichen Reiz der Fibrinexsudation hin besteht zwischen seropositiven und seronegativen Krankheitsfällen kein Unterschied .

Literaturverzeichnis

1. American Rheumatism Association Diagnostic Criteria for Rheumatoid Arthritis
Ann.Rheum.Dis., London
18,49(1959)
2. Anderson,W.A.D., Inflammation
M.McCutcheon in
W.A.D.Anderson
Pathology
5th edition
The C.V.Mosby Company 1966
Seite 13
3. Baggenstoss,A.H., Rheumatoid Granulomatous
W.H.Bickel, Nodules as Destructive Lesions
L.E.Ward of Vertebra
J.Bone Surg. 34A,601(1952)
4. Barland,P., Electron Microscopy of the
A.B.Novikoff, Human Synovial Membrane
D.Hamerman J.Cell Biology 14,207(1962)
5. Barland,P., Fine Structure and Cytochemistry
A.B.Novikoff, of Rheumatoid Synovial Membrane,
D.Hamerman with Special Reference to
Lysosomes
Amer.J.Path. 44/2,853(1964)

6. Bartholomew, L.E.,
F.R.Nelson
Corynebacterium Acnes in
Rheumatoid Arthritis
Ann.Rheum.Dis., London 31, 22
(1972)
7. Belart, W.
Soziologie und Sozialmedizin
in
Schoen, R., Böni, A., Miehle, K.:
Klinik der rheumatischen
Erkrankungen
Springer Verlag
Berlin 1970
Seite 588
8. Bennet, W.A.
Histopathological Alternations
of Adrenal and Pituitary Glands
in Patients treated with
Cortison
J.Bone Surg. 36, 867 (1954)
9. Bierther, M.,
W.Streit
Die Synovialis bei chronischer
Polyarthritits
Dtsch.med.Wschr. 97, 453 (1972)
10. Bierther, M.
Die Zelltransformation der
Synovialis bei chronischer
Polyarthritits
Vortrag anlässlich des Rheuma-
symposions im Kloster Eberbach
am 7. Mai 1972

11. Böni, A. Die progredient chronische
Polyarthrititis
in
Schoen, R., wie Ziffer 7
Seite 139
12. Böttger, H. Zur Geschichte des Rheumatismus
Therapeutische Berichte 1, 13 (1960)
13. Botzenhardt, C. Proliferative Vorgänge des
Synovialstromas und die Prozess-
aktivität der chronischen
Polyarthrititis
Vortrag anlässlich der 15. Tagung
der Deutschen Gesellschaft für
Rheumatologie in Hamburg
am 12. Oktober 1972
14. Bucher, O. Histologie und mikroskopische
Anatomie des Menschen
4. Auflage
Hans Huber Verlag
Bern und Stuttgart 1963
15. Calabro, J. J. Juvenile Rheumatoid Arthritis
in
Hollander, J. L.: Arthritis
and Allied Conditions
7th edition
Lea and Febiger
Philadelphia 1966
Seite 220

16. Castor,C.W. The Microscopic Structure of
Normal Human Synovial Tissue
Arth.and Rheumat. 3,140(1960)
17. Castor,C.W. The Study of Connective Tissue
in
J.L. Hollander wie Ziff.15
Seite 57
18. Fassbender,H.G. Die Bedeutung visceraler Prozesse
für Pathogenese und Nosologie
der primär chronischen
Polyarthritits
Frankf.Zschr.Path. 76,243(1967)
19. Fassbender,H.G. Specific and Nonspecific
Structures developing in
Inflammatory Rheumatic Diseases
Acta Path.Jap. 20(4),409(1970)
20. Fassbender,H.G. Morphologische Kriterien für
die Beurteilung und Klassifika-
tion von Synovialgewebe
Therap.woche,Karlsruhe,20,17,720
(1970)
21. Fassbender,H.G. Die primär nekrotisierende
Form der primär chronischen
Polyarthritits
Therap.woche,Karlsruhe,20,51,3391
(1970)

22. Fassbender, H.G. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei der rheumatischen Arthritis und ihre Genese aus der Sicht des Pathologen
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 21, 1784 (1971)
23. Fassbender, H.G. Morphologische Grundlagen der chronischen Polyarthritits
Physikalische Medizin und Rehabilitation
11, 238 (1971)
24. Fassbender, H.G. Konzept einer Pathosystematik der chronischen Polyarthritits
Z.Rheumaforsch. 31, 129 (1972)
25. Fassbender, H.G. Fortschritte in Pathogenese, Klassifizierung und Pathologie rheumatischer Erkrankungen
Ärztliche Fortbildung 1, 2 (1967)
26. Fasseke, E. Experiment und Deutung in der jüngeren Geschichte des Entzündungsbegriffs
Med.Klin. 60, 809 (1965)

31. Glynn, L.E. Autoimmunity and connective
tissue disease
in
New Concepts in Allergy and
Clinical Immunology
Excerpta Medica 330(1971)
32. de Graaf, R., in
V.Laine, J.H.Keelgren, M.R.Jeffrey, J.Ball:
J.C.Lawrence The Epidemiology of Chronic
Rheumatism
Blackwell
Oxford 1963
33. Hamerman, D., Comparative Histology and
M.Stephens, Metabolism of Synovial Tissue
P.Barland in Normal and Arthritic Joints
in
Inflammation and Diseases of
Connective Tissue
Editors: L.C.Mills and J.H.Moyer
W.B.Saunders Company
Philadelphia 1961
Seite 158
34. Hauss, W.H., Über die universelle unspezifische
G.Junge-Hülsing Mesenchymreaktion
Dtsch.med.Wschr. 86, 764(1961)

35. Hollander, J.H. Introduction to Arthritis and
the Rheumatic Diseases
in
J.L.Hollander wie Ziffer 15
Seite 23
36. Hollander, J.L., Studies on the Pathogenesis of
D.J.Mc Carty, Rheumatoid Joint Inflammation
G.Astorga, I: The "R.A.Cell" and a Working
E.Castro-Murillo Hypothesis
Ann.Int.Med.62, 271 (1965)
37. Holt, P.J.L. Management of Rheumatoid Arthritis
Brit.Med.J.III/5669, 514 (1969)
38. Hornstein, E. Leitsymptom Hautveränderung
Ärztliche Praxis 77, 4008 (1969)
39. Humphrey, J.H., Kurzes Lehrbuch der Immunologie
R.G.White Georg Thieme Verlag
Stuttgart 1971
40. Jessar, R.A. The Synovial Fluid
in
J.L.Hollander wie Ziffer 15
Seite 70
41. Josenhans, G., Bericht über 100 000 Erkrankungen
U.Magens aus dem rheumatischen
Formenkreis
Zschr.Rheumaforsch.25, 3/4, 131 (1966)

42. Kienholz, E. Die Serologie rheumatischer
Erkrankungen
Med.Klin.62, No45, 1758 (1967)
43. Klinge, F. Der Rheumatismus in geschicht -
licher Betrachtung
Dtsch.med.Rdsch.10, 1 (1947)
44. Kulka, J.P. The Pathogenesis of Rheumatoid
Arthritis
J.chron.Dis.10, 388 (1959)
45. Kushner, I., J.A.Somerville Permeability of Human Synovial
Membrane to Plasma Proteins:
Relationship to Molecular Size
and Inflammation
Arth.and Rheumat.14, No5, 560 (1971)
46. Letterer, E. Allgemeine Pathologie
Georg Thieme Verlag
Stuttgart 1959
47. Letterer, E. Allgemeine Pathologie des
Bindegewebes
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med.
65.Kongress,IV, 9 (1959)
48. Letterer, E. Die chronische Entzündung
Therapeutische Berichte32, 3 (1960)

49. Lever, J.G.,
E.H.R.Ford
Histological, histochemical and
electron microscopic observations
on synovial membrane
Anat.Rec.Philadelphia 132, 525 (1958)
50. Mc Carty
Inflammation in the rheumatic
diseases
in
J.L.Hollander wie Ziffer 15
Seite 113
51. Mc Cormick
An Immunofluorescence Study of
Rheumatoid Factor
Ann.Rheum.Dis., London 22, 1 (1963)
52. Mellors, R.,
C.Heimer,
L.Korngold
Rheumatoid Factor and the
Pathogenesis of Rheumatoid
Arthritis
J.Exper.Med. 113, 475 (1961)
53. Mikkelsen, W.M.
The Epidemiology of Rheumatic
Disease
in
J.L.Hollander wie Ziffer 15
Seite 551
54. Mikkelsen, W.M.
H.J.Dodge, J.F.Duff
E.H.Epstein
J.A.Napier
in
J.H.Keelgren, M.R.Jeffrey, J.Ball:
The Epidemiology of Chronic
Rheumatism
Blackwell
Oxford 1963

55. Moll,W. Kompendium der Rheumatologie
Medica Verlag
Stuttgart 1964
56. Moll,W. Synopsis der Rheumatherapie
Fortschr.Arzneimittelforsch.
12,165(1968)
57. Moll,W. Geschichte des Rheumatismus
in
Schoen,R. wie Ziffer7
Seite 4
58. Prokop,D.J. et al. Incorporation of Sulfate and
the Synthesis of Collagen by
Cultures of Embryonic Chondro-
cytes
Biochim.Biophys.Acta 83,189(1964)
59. Ragan,C.A. The Clinical Picture of
Rheumatoid Arthritis
in
J.L.Hollander wie Ziffer 15
Seite 211
60. Rawson,A.J., Studies on the Pathogenesis
N.M.Abelson, of Rheumatoid Joint Inflammation
J.L.Hollander II Intracytoplasmic Particulate
Complexes in Rheumatoid
Synovial Fluids
Ann.Int.Med. 62,281 (1965)

61. Robinson,W.D. Diseases of Joints
in
Cecil - Loeb
Textbook of Medicine
13th edition
W.B.Saunders Company
Philadelphia - London - Toronto
Igaku Shoin Ltd.Tokyo 1971
62. Robinson,W.D. The Etiology of
Rheumatoid Arthritis
in
J.L.Hollander wie Ziffer 15
Seite 181
63. Sandritter,W. Histopathologie
3. Auflage
F.K.Schattauer Verlag
Stuttgart - New York 1968
64. Scheiffarth,F.,
H.Warnatz Lymphozytentransformationstest
Eine neue Methode in der
Diagnostik der primär chronischen
Polyarthritits
Med.Klin.63,No 45,1808(1968)
65. Schettler,G. Innere Medizin
Band II
2.Auflage
Georg Thieme Verlag
Stuttgart 1970

71. Sobotta, J.,
H. Becker Atlas der deskriptiven
 Anatomie des Menschen
 1. Teil
 15. Auflage
 Urban und Schwarzenberg
 München - Berlin 1957
72. Sokoloff, L. Biopsy in Rheumatic Diseases
 Med. Clin. North America 45, 1171 (1961)
73. Sokoloff, L. The Pathology of Rheumatoid
 Arthritis
 in
 J. L. Hollander wie Ziffer 15
 Seite 187
74. Stellbrink, G. Operative Behandlung des
 Polyarthritikers
 Der Internist 7, 265 (1967)
75. Stoeber, E. Rheumatische Erkrankungen
 II Rheumatoide Arthritis
 Mschr. Kinderhk. 112, 321 (1964)
76. Uehlinger, E. Die Kollagenkrankheiten
 der Lunge
 Bibl. tbc., Basel 14, 144 (1959)
77. Vaughan, J. H. The Rheumatoid Factors
 in
 J. L. Hollander wie Ziffer 15
 Seite 85

78. Vischer, T.L. Serologie der chronischen
Polyarthritits
in
Schoen, R. wie Ziffer 7
Seite 82
79. Wagenhäuser, F.J. Die Rheumamorbidity
Eine klinisch-epidemiologische
Untersuchung
Hans Huber Verlag
Bern und Stuttgart 1969
80. Warnatz, H. Das Phänomen der Lymphozyten-
transformation in der
Pathogenese und Diagnostik
von Autoimmunkrankheiten
Zschr. Ges. Exp. Med. 149, No. 1, 64
(1969)
81. Witmer, R. Rheumatische Augenerkrankungen
in
Schoen, R. wie Ziffer 7
Seite 268
82. Ziff, M., Laboratory Findings in
Rheumatoid Arthritis
in
J.L. Hollander wie Ziffer 15
Seite 236

Für das Thema und die Übernahme des Referates sowie für die großzügige Erlaubnis, Material und Einrichtungen des Institutes für allgemeine und experimentelle Pathologie der Bundeswehr und des Zentrums für Rheuma-Pathologie bei dieser Arbeit benutzen zu dürfen, bin ich Herrn Professor Dr. Fassbender sehr zu Dank verpflichtet.

In diesen Dank beziehe ich auch seine Mitarbeiter an den Instituten ein, die mir stets hilfreich zur Seite standen.

Herrn Professor Dr. Bredt danke ich für die Übernahme des Korreferates und Herrn Diplom - Mathematiker Mau für seine wertvollen Hinweise bei der statistischen Erfassung und Auswertung der Ergebnisse.

Lebenslauf

Ich bin am 26. Oktober 1946 in Offenbach am Main geboren als Sohn des Bankdirektors Dr. Conrad Michael und seiner Ehefrau, Rechtsanwältin und Notarin Hedwig Michael, geborene Schnura.

In den Jahren 1953 bis 1957 besuchte ich die Goethe - Schule in Offenbach am Main. Ostern 1957 wechselte ich auf das Gymnasium Oberursel im Taunus über und erwarb hier im Februar 1966 das Zeugnis der Reife.

Vom Sommersemester 1966 bis zum Wintersemester 1970 studierte ich an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg im Breisgau Medizin und später auch Psychologie. Dort legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung im April 1967 und die ärztliche Vorprüfung im Oktober 1969 ab.

Anschliessend studierte ich zwei Semester Medizin an der St. Mary's Hospital Medical School, University of London, in London und ein Semester Medizin an der Faculty of Medicine, University of Hong Kong, in Hong Kong.

Seit dem Wintersemester 1971 setze ich das Studium der Medizin und Psychologie an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz fort.

